

Journal für

# Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

**14. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie  
und Stoffwechsel und 17. Österreichisches Osteoporoseforum. 7.-9. Mai  
2009, St. Wolfgang (Abstracts)**

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2009; 2 (Sonderheft  
1), 5-18*

Homepage:

[www.kup.at/klinendokrinologie](http://www.kup.at/klinendokrinologie)

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für  
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism  
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

# 14. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel und 17. Österreichisches Osteoporoseforum

7.–9. Mai 2009, St. Wolfgang



## Abstracts

(in alphabetischer Reihenfolge der Presenting Authors)

001

### Duplications of the Functional CYP21A2 Gene – Primarily Restricted to Q318X Alleles Due to a Founder Effect?

S. Kleinle<sup>1</sup>, R. Lang<sup>2</sup>, G. Fischer<sup>2</sup>, H. Vierhapper<sup>3</sup>, M. Födinger<sup>4</sup>, S. M. Baumgartner-Parzer<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Versorgung, Humane Genetik, Synlab Munich, Germany; <sup>2</sup>Dept. of Blood Group Serology, Medical University of Vienna, Vienna; <sup>3</sup>Dept. of Internal Medicine III, Division of Clinical Endocrinology and Metabolism, Medical University of Vienna, Vienna; <sup>4</sup>Kaiser-Franz-Josef-Spital, Vienna, Austria

**Context** Rare haplotypes with Q318X mutations and duplicated CYP21A2 genes, detected in the course of congenital adrenal hyperplasia (CAH) genotyping, have been reported to occur in different populations to a different extent. Discrimination between a normal (Q318X mutation on one of the duplicated CYP21A2 genes) and a CAH (Q318X mutation without duplicated functional gene) allele is of importance, particularly for prenatal diagnosis and the respective genetic counseling. Although methods to differentiate between such alleles have been published only recently, it remains unclear with which frequency Q318X mutations are associated with duplicated CYP21A2 genes and whether these haplotypes have a common ancestry.

**Subjects and Methods** HLA typing was performed in 38 unrelated individuals and in 12 family members detected to carry a Q318X mutation in the course of CYP21 genotyping using sequence, MLPA and Southern Blot analyses.

**Results** The majority (n = 32, 84.2 %) of the 38 unrelated individuals carrying the Q318X mutation had the trimodular RCCX haplotype, carrying the Q318X mutation on a duplicated CYP21A2 gene. 22 individuals out of these 32 (65.6 %) were of the rare HLA B50, Cw06 haplotype, suggesting a common ancestry of this haplotype. In 5 (13.2 %) out of the 38 patients, the Q318X mutation was not associated with a duplicated CYP21A2 gene and thus represents a CAH allele. None of these 5 patients had the above mentioned HLA haplotype.

**Conclusion** The majority of patients/family members in whom Q318X mutations are detected, carry a duplicated functional CYP21A2 gene and the rare B50, Cw06 HLA haplotype. This observation stresses the importance of considering and detection of such haplotypes for genetic CAH diagnosis and counseling.

002

### Genetic Variant rs4355801 A > G is Associated With Both Angiographically Determined Coronary Atherosclerosis and Reduced Bone Mineral Density

C. H. Saely<sup>1,2,3\*</sup>, S. Beer<sup>1,2,3\*</sup>, A. Muendlein<sup>1,3</sup>, A. Vonbank<sup>1,2,3</sup>, P. Rein<sup>1,2,3</sup>, J. Breuss<sup>1</sup>, B. Gaensbacher<sup>1</sup>, H. Drexel<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Vorarlberg Institute for Vascular Investigation and Treatment (VIVIT), Feldkirch; <sup>2</sup>Academic Teaching Hospital Feldkirch, Austria; <sup>3</sup>Private University in the Principality of Liechtenstein, Triesen, Liechtenstein  
\* equally contributing authors

**Background** A recent genome-wide association study found evidence for an association between bone mineral density (BMD) and variant rs4355801 on chromosome 8, near the osteoprotegerin gene. Associations between bone mineral density and atherosclerotic disease have been suggested. Potential links between variant rs4355801 and coronary artery disease (CAD) are not known.

**Methods** We performed genotyping of variant rs4355801 in a large cohort of 1593 consecutive Caucasian patients undergoing coronary angiography for the evaluation of established or suspected stable CAD; significant CAD was diagnosed in the presence of significant coronary stenoses with lumen narrowing  $\geq 50$  %. BMD of lumbar spine and femur was assessed by Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA) in a subset of 823 subjects.

**Results** The prevalence of significant CAD increased significantly from the AA over the AG to the GG genotype (55.0 %, 57.6 %, and 64.2 %, respectively;  $p_{\text{trend}} = 0.011$ ). The odds ratio for homozygous carriers of the G allele vs carriers of the A allele was 1.37 [95%-CI 1.06–1.79] after adjustment for age and gender. Further, BMD scores increased significantly from the AA over the AG to the GG genotype ( $1.10 \pm 0.20$ ,  $1.13 \pm 0.20$ , and  $1.16 \pm 0.19$ ,  $p_{\text{trend}} < 0.001$  and  $0.96 \pm 0.18$ ,  $1.00 \pm 0.15$ , and  $1.02 \pm 0.15$ ,  $p_{\text{trend}} < 0.001$ , respectively).

**Conclusions** Genetic variant rs4355801 A > G is associated with both angiographically determined coronary atherosclerosis and reduced BMD, pointing to a pathophysiological link between these two common entities.

003

### Low Bone Mineral Density is Not Associated With Angiographically Determined Coronary Atherosclerosis in Men

S. Beer<sup>1,2,3</sup>, C. Saely<sup>1,2,3</sup>, G. Hoefle<sup>1</sup>, P. Rein<sup>1,2,3</sup>, A. Vonbank<sup>1,2,3</sup>, J. Breuss<sup>1</sup>, B. Gaensbacher<sup>1</sup>, A. Muendlein<sup>1,3</sup>, H. Drexel<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Vorarlberg Institute for Vascular Investigation and Treatment (VIVIT), Feldkirch; <sup>2</sup>Department of Medicine, Academic Teaching Hospital Feldkirch, Austria; <sup>3</sup>University for Human Sciences, Triesen, Liechtenstein

**Background** The association of low bone mineral density (BMD) with angiographically determined coronary atherosclerosis in men is unknown.

**Methods** We enrolled 623 consecutive men undergoing coronary angiography for the evaluation of established or suspected coronary artery disease (CAD). BMD was assessed by dual X-ray absorptiometry. CAD was diagnosed in the presence of any coronary artery lumen narrowing at angiography, and coronary stenoses with lumen narrowing  $\geq 50\%$  were considered significant.

**Results** From the total study cohort (mean age  $64 \pm 11$  years), 207 patients (33.2 %) had osteopenia and 65 (10.4 %) had osteoporosis; at angiography, CAD was diagnosed in 558 patients (89.6 %) and 403 (64.7 %) had significant coronary stenoses. In multivariate logistic regression adjusting for age, neither osteopenia nor osteoporosis was associated with an increased prevalence of CAD (adjusted odds ratios (ORs) = 0.71 [95%-CI, 0.40–1.23],  $p = 0.222$  and 1.03 [0.38–2.80];  $p = 0.955$ , respectively) or of significant coronary stenoses (OR = 0.74 [0.52–1.07],  $p = 0.112$  and 0.72 [0.41–1.26];  $p = 0.251$ , respectively).

**Conclusions** The prevalence of low BMD is high in men undergoing coronary angiography; however, low BMD is not associated with angiographically determined coronary atherosclerosis in men.

004

### Hinweis auf eine Bedeutung der mTOR/S6 Kinase-Signalkaskade für die Insulinresistenz des Skelettmuskels massiv adipöser Patienten

*B. Brunmair, K. Stadlbauer, M. Promintzer, Z. Szöcs, C. Fürnsinn, M. Krebs  
Abteilung für Endokrinologie & Stoffwechsel, Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Österreich*

Die Insulinsensitivität der Skelettmuskelzelle wird unter anderem durch eine Signalkaskade über „mammalian target of Rapamycin“ (mTOR), p70S6-Kinase (p70S6K) und 4E-Binding Protein1 (4E-BP1) reguliert. Hohe Konzentrationen von Aminosäuren reduzieren beispielsweise über Aktivierung dieses Signalweges die Insulinsensitivität. Vermittelt wird dies durch gesteigerte Serinphosphorylierung am Insulin Receptor Substrate-1 (IRS-1), was die intrazelluläre Transduktion des Insulinsignals abschwächt. Ziel der vorliegenden Studie war es, Hinweise für oder gegen eine mögliche Rolle dieser Signalkaskade bei Adipositas-assoziiierter Insulinresistenz zu erhalten. Zu diesem Zweck wurden Skelettmuskelbiopsien von massiv adipösen, insulinresistenten Patienten und schlanken Kontrollpersonen verglichen (BMI,  $\text{kg}/\text{m}^2$ :  $49,4 \pm 1,9$  vs.  $23,8 \pm 0,7$ ; Glukoseinfusionsrate im euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp,  $\text{mg}^{-1} \times \text{kg}^{-1} \times \text{h}$ :  $1,7 \pm 0,3$  vs.  $8,8 \pm 1,2$ ;  $p < 0,002$ ). Mittels Western Blot-Analyse wurde der Phosphorylierungsgrad der p70S6K, die Serinphosphorylierung von IRS-1 (Ser307; Ser636/639) sowie die Expression von 4E-BP1 bestimmt. Dabei wurde in den Muskelbiopsien der adipösen Patienten eine signifikant höhere Serinphosphorylierung des IRS-1 am Ser307 festgestellt (% Zunahme vs. schlanke Kontrollpersonen:  $602 \pm 223\%$ ;  $p < 0,03$ ). Auch am Ser636/639 wurde ein Trend zu erhöhter Phosphorylierung festgestellt ( $384 \pm 263\%$ , n. s.), was wohl in Zusammenhang mit der Adipositas-bedingten Insulinresistenz steht. Diese Steigerung der Serinphosphorylierung am IRS1 war aber mit keinerlei Veränderung des Phosphorylierungsgrades (= der Aktivität) der p70S6K verbunden (adipöse Patienten,  $33 \pm 6\%$  vs. schlanke Kontrollen  $31 \pm 8\%$ ; n. s.). Für die Expression von 4E-BP1 zeigte sich bei den Adipösen sogar ein Trend zur Reduktion (% Abnahme vs. schlanke Kontrollen:  $-35 \pm 17\%$ ;  $p < 0,061$ , n. s.). Die Untersuchungen zeigen, dass die Adipositas-bedingte Insulinresistenz des Skelettmuskels mit erhöhter Serinphosphorylierung des IRS-1 einhergeht. Es fand sich aber kein Hinweis, dass dies auf eine gesteigerte Aktivität des mTOR/p70S6K-Signalweges zurückzuführen wäre.

005

### Insulinresistenz-assoziierte Adipozytokine im Rahmen der postprandialen Lipämie – eine klinische Studie an gesunden Probanden

*C. Ciardi, T. Tatarczyk, A. Tschoner, M. Kranebitter, A. Niederwanger, C. F. Ebenbichler, J. R. Patsch, M. T. Pedrini  
Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich*

**Einleitung** Die vom Fettgewebe sezernierten Adipozytokine spielen eine wichtige Rolle im Rahmen von insulinresistenten Zuständen, wie Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2, die wiederum mit verstärkter postprandialer Lipämie assoziiert sind. Ziel dieser Studie war es, die Konzentration einzelner Adipozytokine in gesunden Menschen nach Verabreichung einer Fettmahlzeit, welche eine akute, lipämische Belastung und Phase passagerer Insulinresistenz darstellt, zu erforschen.

**Methoden** Für diese Studie wurde 24 gesunden Probanden (12 Männer, 12 Frauen) an einem Tag eine standardisierte Fettmahlzeit verabreicht und über den Zeitraum von 0, 2, 4 und 6 Stunden Blut abgenommen (PPRG). Entsprechende Abnahmen wurden an einem anderen Tag mit denselben Probanden in einer postabsorptiven Phase durchgeführt (PABSG). Anthropometrische Merkmale, Glukose- und Lipidparameter wurden bestimmt. Folgende Adipozytokine wurden mittels ELISA-Bestimmungen untersucht: Retinol-binding Protein-4 (RBP-4), Adipocyte fatty acid-binding Protein (AFABP), Visfatin und Adiponektin.

**Ergebnisse** In der Studie konnten signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf der Triglyzerid-, Insulin-, und freie Fettsäurenkonzentration gefunden werden. Hinsichtlich des zeitlichen Verlaufes in der PPRG und in der PABSG sowie zwischen den beiden Gruppen konnten keine Unterschiede in den Profilen der einzelnen Adipozytokine gefunden werden.

**Schlussfolgerung** Durch eine akute lipämische Belastung, die zu einer passageren Verminderung der Insulinsensitivität führt, kommt es nicht zu Veränderungen der Konzentrationen von RBP-4, AFABP, Visfatin und Adiponektin. Es scheint, dass Änderungen des Adipozytokinprofils eine langandauernde Störung des Stoffwechsels, wie sie im Rahmen der Adipositas und des Diabetes mellitus Typ 2 gefunden wird, voraussetzen.

006

### Severe Osteoporosis with Multiple Vertebral Fractures after Gender Reassignment Therapy: Is it Male or Female Osteoporosis?

*R. Fertil, C. Muschitz, E. M. Fischer, H. Resch  
St. Vincent Hospital, Medical Department II – The VINFORCE Study Group, Vienna, Austria*

**Medical and Family History** A 49-year-old patient with male genotype and severe osteoporosis sustained multiple vertebral and peripheral fractures without adequate trauma within four years. During cross-sex hormone therapy from 1985–2006 the patient underwent reassignment surgery from male to female (1993). An unspecified colitis has been treated with mesalazine (since 2006). She is non-smoking, vegan and does not consume products containing lactose. The patient's parents both suffered from osteoporosis.

**Methods** Apart from routine diagnostic measures (blood samples, X-ray, DXA measurement) a transiliac bone biopsy was performed in 12/2006 due to the history of multiple fractures and the progression of the bone disease.

**Results** DXA measurements of the total hip and the lumbar spine L2–L4 showed T-scores between  $-3.5$  and  $-4.5$  (female reference data) and between  $-4.5$  and  $-4.9$  (male reference data). During oral consumption of HRT, estradiol levels stayed low, only with depot estradiol or estradiol implants she could synthesize high estradiol levels. After anti-androgen therapy and reassignment surgery the testosterone level remained low. All parameters were within normal range. The X-ray of the lateral lumbar spine showed an increased

radiation transparency, synclinal cover plate alterations and a kyphoplasty of Th11, Th12, and L1 after incident vertebral fracture.  $\mu$ -CT 3D-structural analysis of the bone biopsy showed normal bone values except the reduced trabecular connectivity. In addition, bone structure measured by qBEI (quantitative backscattered electron imaging) showed an increased porosity and reduced thickness of the corticalis (–8 %).

**Discussion** Optionally, high-dose estrogen treatment is able to increase BMD significantly in femoral neck and lumbar spine independently of serum testosterone levels in middle-aged men. There is no risk of osteoporosis developing in male-to-female transsexuals receiving an adequate estrogen substitution. We conclude that the patient's severe osteoporosis was induced by iatrogenic suppression of testosterone and a lack of achieving physiological levels of estrogen during the phase of gender reassignment. This caused an even worse effect compared to rapid estrogen deficiency due to postmenopausal period or a history of hereditary hypogonadism. In this specific case, the question of male or female osteoporosis cannot be exactly answered but HRT and hormone levels must be continuously measured and an immediate antiresorptive therapy must be administered to prevent the patient from incurring severe osteoporotic fractures.

007

### Vitamin-D-Status bei stationären Patienten

C. Friedl, H. Dobnig, T. Pieber, B. M. Obermayer-Pietsch, A. Fahrleitner-Pammer  
Klin. Abt. für Endokrinologie und Nuklearmedizin, Abt. für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Österreich

Vitamin-D-Mangel ist nicht nur mit einem erhöhten Osteoporoserisiko, einer erhöhten Infekt- und Malignomhäufigkeit, sondern auch mit einer gesteigerten kardio- und zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität assoziiert.

Von Dezember 2008 bis Jänner 2009 wurde bei allen ( $n = 165$ ) stationären PatientInnen der Klinischen Abteilung für Endokrinologie im Rahmen des Aufnahmelaors neben Serumvitamin D [Vit D], auch Parathormon [iPTH] sowie das ionisierte Kalzium [ $\text{Ca}^{++}$ ] bestimmt. Exkludiert wurden 12 Patienten mit Vitamin-D-Substitution, 5 mit Bisphosphonattherapie, 8 Dialysepatienten mit Calcitrioltherapie und ein Patient mit einem Hypoparathyreoidismus.

Von den verbleibenden 139 Patienten waren 54 % männlich ( $n = 75$ ), die untersuchten Parameter waren bei beiden Geschlechtern vergleichbar. Das mittlere Alter betrug  $69 \pm 17$ , der BMI war  $26 \pm 5$ , in 78 % der Population war die GFR vermindert und die Hälfte hatte erhöhte Leberwerte.

Lediglich 16 % aller Patienten hatten normale Serumvitamin-D-Spiegel ( $\geq 30$  ng/ml), während bei 64 % sogar eine Vitamin-D-Defizienz ( $\leq 20$  ng/ml) nachgewiesen wurde. In 52 % war das  $\text{Ca}^{++}$  erniedrigt und bei 34,3 % zeigte sich ein erhöhtes iPTH.

Vit D war positiv mit dem Gesamtkalzium ( $r = 0,346$ ;  $p < 0,0001$ ), sowie  $\text{Ca}^{++}$  ( $r = 0,28$ ;  $p = 0,002$ ) und negativ mit iPTH ( $r = -0,307$ ;  $p < 0,0001$ ) assoziiert. Patienten mit einem Vitamin-D-Defizit hatten niedrigere Kalziumwerte ( $\Delta$ :  $0,09$  mmol/l [ $2,20$ – $2,65$ ];  $p = 0,020$ ) und um 39 % höhere PTH-Spiegel ( $p = 0,018$ ).

Ein Vitamin-D-Mangel stellt mit einer Prävalenz von 50 % ein gravierendes globales Gesundheitsproblem dar, wobei unsere ersten Analysen implizieren, dass dieser bei internistischen Patienten noch höher ist. Eine Serumvitamin-D-Bestimmung mit konsekutiver Substitution sollte Standard an einer internistischen Abteilung werden.

008

### Therapie osteoporotischer Frakturen – Don't worry about Vitamin D?

M. Gauggl, B. Jahlka, H. Muchar, M. Födinger, E. M. Strasser, M. Quittan, R. Terkola, L. Erlacher

<sup>1</sup>Abteilung für Rheumatologie und Osteologie sowie Akutgeriatrie; <sup>2</sup>Institut für Laboratoriumsdiagnostik; <sup>3</sup>Institut für Physikalische Medizin und Rehabilitation; <sup>4</sup>Apotheke, SMZ Süd (Kaiser-Franz-Josef-Spital mit Gottfried von Preyer'schem Kinderspital), Wien, Österreich

**Einleitung** Niedrige 25-OH-Vitamin-D-Serumspiegel (25-OH-D) sind mit osteoporotischen Frakturen sowie erhöhter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität assoziiert. Die Definition des Vitamin-D-Mangels variiert; optimale 25-OH-D-Spiegel werden zur Prävention osteoporotischer Frakturen empfohlen.

**Methode** Ziel war es, 25-OH-D-Serumspiegel bei PatientInnen (P), die wegen rezenter osteoporotischer Fraktur (56 % Hüftfrakturen, 44 % vertebrale/andere nicht-vertebrale Frakturen) während der Winter- und Frühlingsmonate 2007/2008 hospitalisiert wurden, zu evaluieren. Zusätzlich wurde untersucht, ob Prämedikation mit Colecalciferol (400–880 IE/die) eine suffiziente 25-OH-D-Versorgung gewährleistet.  $n = 99$  P. (72 ♀, 27 ♂; Alter:  $80,4 \pm 7,5$  a [ $58$ – $95$ ]) wurden analysiert.

**Ergebnisse** Es konnte bei 15/99 (15 %) P. ein 25-OH-Vitamin-D-Mangel diagnostiziert werden (25-OH-D im Serum  $< 20$  nmolL<sup>-1</sup>). 72/99 P. (73 %) zeigten 25-OH-D-Serumspiegel  $\geq 20 \leq 75$  nmolL<sup>-1</sup> und wurden als Vitamin-D-insuffizient klassifiziert. 12/99 P. (12 %) zeigten Serumspiegel  $\geq 75$  nmolL<sup>-1</sup> und wurden als 25-OH-D-suffizient klassifiziert. Die Modifikation des als „suffizient“ bezeichneten Serumspiegel-Bereiches ( $> 37,5$  nmolL<sup>-1</sup> bis  $< 60$  nmolL<sup>-1</sup>) verminderte die Prävalenz einer Vitamin-D-Insuffizienz auf  $n = 26/99$  (26 %). Die Mittelwerte für Serum-25-OH-D-Spiegel ergaben:  $46,26 \pm 26,96$  nmolL<sup>-1</sup> für alle P.; bei Prämedikation mit Colecalciferol (400–880 IE/die,  $n = 37$ ) ergaben die Serum-25-OH-D-Spiegel  $60,44 \pm 21,86$  nmolL<sup>-1</sup> vs.  $37,80 \pm 26,15$  für P. ohne Colecalciferol ( $p < 0,001$ ; Student's t-test).

**Schlussfolgerung** Vitamin-D-Mangel und Vitamin-D-Insuffizienz sind bei PatientInnen, die wegen einer osteoporotischen Fraktur hospitalisiert werden, häufig. Suboptimale 25-OH-Vitamin-D-Serumspiegel liegen bei vielen PatientInnen mit rezenter osteoporotischer Fraktur vor. Die Medikation mit Colecalciferol (400–880 IE/die) gewährleistet nicht gleichzeitig optimale 25-OH-Vit-D-Spiegel. Höhere Dosierung (initiale Aufsättigung und Tagesdosis  $> 880$  IE/die) könnten insbesondere vor antiresorptiver Therapie erforderlich sein.

009

### Thyrotropin (TSH) Serum Concentrations in Papillary Thyroid Microcarcinomas (PTMCs)

M. Gerschlager, C. Göbl, C. Anderwald, A. Luger, A. Gessl, M. Krebs  
Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Austria

**Context** Recent studies have shown that even slightly elevated serum thyrotropin (TSH) concentrations are associated with an increased risk of differentiated thyroid carcinomas (DTCs) in patients with nodular goiter. Therefore, TSH could induce *de novo* oncogenesis and/or act as a growth-promoting factor for pre-existing DTCs.

**Objective** Thus, the objective of this study was to compare preoperative serum TSH concentrations in patients with small papillary microcarcinoma (PTMC) and individuals in whom the presence of even small DTCs was excluded by thorough histological examination of the thyroid after total thyroidectomy was because of medullary thyroid carcinoma (MTC) or C-cell hyperplasia (CCH).

**Design** The study design was a retrospective cross-sectional one.

**Setting, Participants** Thirty-seven patients with PTMC who had undergone a hemi- or total thyroidectomy and 57 persons with MTC or CCH in whom a total thyroidectomy had been performed between 1994 and 2008 were included. Exclusion criteria were the intake of

medication that might affect thyroid function, previous thyroid cancer or thyroid surgery.

**Results** The mean TSH value was comparable between patients with mPTCs ( $1.33 \pm 0.87$  mIU/l; 95%-CI = 1.05–1.61) and the control group ( $1.34 \pm 1.41$  mIU/l; 95%-CI = 0.83–1.85 ( $p = 0.802$ )). In patients with mPTCs, nodule size was positively associated with serum TSH levels. However, this finding was of borderline significance after adjustment for age and sex.

**Conclusions** TSH is not elevated in subjects with small PTCs indicating that TSH is likely not involved in the *de novo* oncogenesis of these small cancers. However, TSH might rather play a role in the progression of pre-existing PTCs.

010

### Sex-Specific Differences in Glycaemic Control in Elderly Patients with Insulin-Treated Type 2 Diabetes Mellitus

C. Göbl<sup>1</sup>, W. Brannath<sup>2</sup>, A. Handisurya<sup>1</sup>, C. Anderwald<sup>1</sup>, A. Luger<sup>1</sup>, A. Kautzky-Willer<sup>1</sup>, M. Krebs<sup>1</sup>, M. G. Bischof<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine III, <sup>2</sup>Core Unit for Medical Statistics and Informatics, Section of Medical Statistics, Medical University of Vienna, Austria

**Objectives** Women are excluded from many study populations in the field of diabetes care and thus, insufficient information on sex-related differences in glycaemic control is available to date. The aim of the present study is to assess whether treatment goals in glycaemic and cardiovascular risk factor control are equally achieved in male and female patients with type-2 diabetes.

**Design** Retrospective cross-sectional study.

**Setting** Diabetes outpatient clinic of the Medical University of Vienna, Austria.

**Subjects** 209 male and 183 female insulin-treated type-2 diabetic patients (aged  $\geq 60$  years) were analysed.

**Outcome Measures** Sex-specific differences in HbA<sub>1c</sub> levels as primary outcome and LDL cholesterol, HDL cholesterol as well as systolic and diastolic blood pressures (RRS, RRD) as secondary outcomes adjusted for age, duration of diabetes, duration of insulin treatment, Body Mass Index, insulin units per kilograms per day and secondary causes of diabetes.

**Results** In multivariable linear regression models, women showed significantly higher levels of LDL cholesterol ( $p_{\text{Bonferroni}} = 0.008$ ), HDL cholesterol ( $p_{\text{Bonferroni}} < 0.001$ ), RRS ( $p_{\text{Bonferroni}} < 0.001$ ) and RRD ( $p_{\text{Bonferroni}} = 0.034$ ), but not of HbA<sub>1c</sub> ( $p = 0.642$ ). Multivariable logistic regression models revealed that women had a higher chance to fail treatment goals in blood pressure (RRS:  $p_{\text{Bonferroni}} = 0.044$ , RRD:  $p_{\text{Bonferroni}} = 0.024$ ), but not in cholesterol (LDL:  $p_{\text{Bonferroni}} = 0.067$ , HDL:  $p_{\text{Bonferroni}} = 1.000$ ) and HbA<sub>1c</sub> levels ( $p = 0.504$ ).

**Conclusion** While glycaemic control was comparable between men and women, a more adverse cardiovascular risk factor profile was observed in the female subjects.

011

### Effects of a Structured Educational Program for Patients with Diabetes Mellitus on Metabolic Variables

C. Göbl, B. Dobs, A. Luger, M. G. Bischof, M. Krebs

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Austria

**Background** It is commonly stated that structured education leading to improved self-management strategies is beneficial for diabetic patients. However, the extent of this benefit has been inconsistently assessed in previous studies.

**Objective** To assess the potential benefit of a structured inpatient-education program for intensive insulin therapy according to the basal-bolus concept with particular emphasis on self-management strategies.

**Design** Retrospective longitudinal study.

**Participants** 81 patients (59 type 1, 14 type 2, 8 type 3), who completed the training program at a university hospital between 2003 and 2005.

**Outcome Measures** HbA<sub>1c</sub>, LDL-C, HDL-C and BMI at baseline (0–15 months before training) and after 0–5 months, 5–10 months and 10–20 months.

**Results** We found a transient improvement of HbA<sub>1c</sub> ( $p = 0.017$ ) and LDL cholesterol levels ( $p = 0.013$ ) in the whole group. The whole sample showed a long-term increase in HDL cholesterol ( $p = 0.017$ ). There was no effect on BMI. As compared to patients with type-1 and type-3 diabetes, only in subjects with type-2 diabetes a long-term benefit in glucose control was observed ( $p = 0.008$ ).

**Conclusion** While there was no long-term effect on LDL cholesterol and BMI, we found improved HDL cholesterol levels in all subgroups. With regard to HbA<sub>1c</sub> levels we observed the most benefit in type-2 diabetic patients.

012

### Rapid Changes in Markers of Bone Turnover Following Administration of Bacterial Endotoxin in Men

G. Grimm<sup>1</sup>, G. Vila<sup>2</sup>, M. Riedl<sup>1</sup>, C. Bieglmayer<sup>1</sup>, A. Luger<sup>2</sup>, M. Clodt<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical and Chemical Laboratory Diagnostics, <sup>2</sup>Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine III, Medical University of Vienna, Austria

Chronic inflammation is accompanied by bone loss. A well-known pathogen of inflammatory bone loss is bacterial endotoxin or lipopolysaccharide (LPS), which exerts direct and indirect (cytokine-mediated) effects on bone. We investigated the profile of changes in biochemical markers of bone turnover in response to human experimental endotoxemia. 10 healthy volunteers received intravenously 2 ng/kg LPS or placebo in a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial. C-telopeptide, N-terminal propeptide of type I collagen (PINP), osteocalcin (OCN) and osteopontin (OPN) were monitored hourly during 6 hours. LPS decreased C-telopeptide levels from  $0.59 \pm 0.05$  to  $0.44 \pm 0.04$  ng/ml ( $p = 0.003$ , ANOVA), increased plasma PINP from  $75 \pm 9.2$  to  $89.9 \pm 13.9$  ng/ml ( $p = 0.028$ , ANOVA), without significantly changing plasma osteocalcin. Plasma OPN increased from  $85.3 \pm 13$  ng/ml in placebo days to  $155 \pm 18.4$  ng/ml ( $p < 0.001$ , ANOVA), and might also originate from the LPS-activated macrophages. In summary, the LPS-induced acute, self-limiting and transitory inflammation in men is associated with a reduction in the lytic potential of osteoclasts together with an increase in osteoblast activity.

013

### Vitamin-D-Intoxikation durch Eigenbehandlung

M. Hatzl, W. Maschek

Institut für Nuklearmedizin und Endokrinologie, AKH Linz, Österreich

**Anamnese** Die stationäre Aufnahme der 56-jährigen Patientin erfolgte wegen kleiner subarachnoidaler Blutung hochparietal rechts bei Verdacht auf kortikale Venenthrombose.

Auffällig war eine ausgeprägte Hyperkalziämie ( $3,72$  mmol/l [Normbereich  $2,15$ – $2,55$ ]); das Parathormon war auf  $< 3$  pg/ml supprimiert; 25-Hydroxy-Vitamin-D<sub>3</sub> mit  $640$  ng/ml massiv erhöht (Werte  $> 150$  ng/ml bedeuten eine Vitamin-D-Intoxikation). Die Nierenfunktion war mit einem Kreatininwert von  $3,04$  mg/dl (Normbereich  $0,5$ – $0,9$ ) und einer GFR von  $16,9$  ml/min deutlich eingeschränkt. Sonographisch zeigte sich eine gering diffus erhöhte Echogenität der Nieren als Hinweis für eine Nephrokalzinose.

**Verlauf** Zur Behandlung der Subarachnoidalblutung erhielt die Patientin Analgetika, die Hyperkalziämie war unter Bisphosphonaten intravenös und forcierter Diurese rückläufig. Der weitere Verlauf gestaltete sich komplikationslos, die Patientin war neurologisch und hämodynamisch stabil.

Bei einer ambulanten Verlaufskontrolle 6 Monate später waren das Serum-Kalzium und die Nierenfunktionsparameter normalisiert, das 25-Hydroxy-Vitamin-D<sub>3</sub> mit 132 ng/ml noch mäßig überhöht.

**Diskussion** Die Vitamin-D-Intoxikation führt zu Hyperkalzämie und Hyperkalziurie. Die Patienten leiden unter Inappetenz, Erbrechen, Abgeschlagenheit, Obstipation, Cephalaea und neurologischen Symptomen. Es kommt zu Polydipsie und Polyurie, zur Reduktion der GFR, dann zu einer Verminderung der tubulären Sekretion bis zur Urämie. Typisch sind dystrophe Verkalkungen der Nieren, aber auch anderer Organe wie Lunge, Magenschleimhaut, Herz- und Skelettmuskulatur und Gefäße.

Abhängig von der Schwere und Dauer kann die Vitamin-D-Intoxikation rasch bis zum Tode führen. In der Literatur finden sich vereinzelt Kasuistiken besonders pädiatrischer Patienten. Auch veterinärmedizinisch sind Vitamin-D-Intoxikationen durch Überdosierung von Vitamin-D im Tierfutter mit ganz ähnlichen Symptomen beschrieben.

**Schlussfolgerung** Wir präsentieren die Befunde und den klinischen Verlauf bei einer Patientin mit Vitamin-D-Intoxikation. Ursächlich war eine Eigenbehandlung der Patientin, die Zugang zu Vitamin-D als Tierfutterzusatz hatte.

014

### C20orf3 Expression in Thyroid Disease

A. Ilhan<sup>1</sup>, D. Nezirli<sup>1</sup>, M. Maji<sup>1</sup>, G. Wolf<sup>2</sup>, M. Weissel<sup>1</sup>, L. Wagner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna; <sup>2</sup>Department of Surgery, Medical University of Graz, Austria

The gene encoded by chromosome 20 open reading frame 3 (C20orf3) was recently cloned and its product was characterized. This showed a diverse tissue distribution pattern in humans and its localization at the cell membrane. Similarities within the oxidative stress enzymes such as paraoxonases and findings of high abundance in the mouse thyroid encouraged further investigation and provided the hypothesis of its potential enzymatic involvement in the unique function of thyrocytes, where oxidation processes take place by way of hormone synthesis. For this purpose, benign as well as malignant thyroid tissues obtained from different individuals were analysed using RT-qPCR. Comparing benign goiters (n = 9) with thyroid tissues of Graves' disease (GD) patients (n = 9) revealed significantly (p < 0.03) higher expression in GD. Expression levels varied in anaplastic thyroid cancer (ATC) (n = 3) and adenomas (n = 2). RT-qPCR data were expanded by protein analyses using immunoblots and immunofluorescence microscopy. The previous showed one single protein band at 50 kDa in all tissues analysed. Furthermore, immunofluorescence stainings using polyclonal anti-C20orf3 antibody demonstrated a strong staining intensity of thyrocytes, particularly within the apical membrane. Moreover, infiltrating immune cells stained positive in GD. The high expression of the C20orf3 protein in healthy as well as diseased thyroid tissue leads to the conclusion that this protein may represent an important function in this tissue type. For the elucidation of this question functional tests are required. Therefore, the gene was stable-transfected into the mammalian ATC cell line C-643, which will be evaluated for potential enzyme activity using different oxidative stress substrates.

015

### Unterschiede in der Lebensqualität bei Patienten mit Osteopenie oder Osteoporose

B. Jahelka<sup>1</sup>, T. Dornes<sup>2</sup>, M. Gaugg<sup>1</sup>, R. Terkula<sup>3</sup>, M. Quittan<sup>4</sup>, H. Bröll<sup>5</sup>, L. Erlacher<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Abteilung für Rheumatologie, SMZ-Süd; <sup>2</sup>Institut für Sozialmedizin, Center of Public Health, Medizinische Universität Wien; <sup>3</sup>Abteilung für Pharmakologie, SMZ-Süd; <sup>4</sup>Abteilung für Physikalische Medizin, SMZ-Süd; <sup>5</sup>Ludwig-Boltzmann-Cluster für Rheumatologie, Balneologie und Rehabilitation, Wien, Österreich

**Hintergrund** Lebensqualität ist ein wichtiger Gesichtspunkt bei Patientinnen und Patienten mit Osteoporose. Ziel der Studie war es, Unterschiede in der Lebensqualität mittels zweier international standardisierter Fragebögen bei Männern und Frauen zu verifizieren,

die an einer Osteopenie oder einer Osteoporose mit oder ohne Fraktur erkrankt sind.

**Methode** Bei Patientinnen und Patienten an einer akuteriatri-schen Abteilung wurde mittels einer DXA-Messung (Dual X-ray Energy Absorptiometry) eine Osteopenie oder Osteoporose festgestellt. Die Lebensqualität wurde mittels zweier standardisierter Fragebögen erfasst, einem allgemeinen, dem SF-36 und einem krankheitsspezifischen, dem QUALEFFO 41, entwickelt von der International Osteoporosis Foundation. Alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer haben die Fragebögen komplett ausgefüllt. Das Schmerzempfinden wurde mittels einer VAS (Visual Analogue Scale) quantifiziert.

**Ergebnis** 173 Frauen und 49 Männer mit einem Durchschnittsalter von 79,3 ± 8,5 Jahren wurden in die Analysen inkludiert. 85 Teilnehmerinnen und Teilnehmer hatten eine Wirbelkörper- oder Schenkelhalsfraktur in der Anamnese. Der QUALEFFO-41-Score betrug 49,8 ± 19,2 bei Patientinnen und Patienten mit einer Osteopenie und war signifikant höher (58,1 ± 13,3) bei Personen mit einer Osteoporose ohne Fraktur (p < 0,05). Bei Patientinnen und Patienten mit Osteoporose und Fraktur lag der durchschnittliche Wert bei 63,8 ± 13,6 und war damit signifikant höher (p < 0,05) als bei Patienten mit Osteopenie und auch Patienten mit Osteoporose ohne Fraktur.

Der Mittelwert des Summenscores des SF-36 war bei Personen mit Osteopenie und bei Patientinnen und Patienten mit Osteoporose ohne Fraktur annähernd gleich (314 ± 117 und 312 ± 99), jedoch bei Personen mit Osteoporose und Fraktur deutlich niedriger, mit Werten von 276 ± 88 (p < 0,05). Die Auswertung des VAS ergab keine signifikanten Unterschiede in den drei evaluierten Gruppen.

**Schlussfolgerung** Osteoporose hat beträchtlich höhere Auswirkungen auf die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten als eine Osteopenie. Die Lebensqualität von Personen mit Osteoporose und Wirbelkörper- oder Schenkelhalsfraktur ist noch deutlicher erniedrigt. Diese großen Unterschiede in der Lebensqualität sollten in der Bewertung und in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Osteoporose Eingang finden.

016

### Application of Geometric Measurements at the Hip Region (HSA) by DXA in Patients with Osteogenesis Imperfecta (OI)

R. Kocjan, C. Muschitz, E. M. Fischer, H. Resch

St. Vincent Hospital, Medical Department II – The VINFORCE Study Group, Vienna, Austria

**Objectives** Osteogenesis imperfecta (OI) is an inherited disorder characterized by increased bone fragility with recurrent fractures that leads to skeletal deformities in severe cases. Since reliance on BMD alone does not provide the best predictive ability for peripheral fracture risk in patients with OI the aim of our study was to compare DXA BMD measurements and hip structure analysis (HSA) between different patient groups.

**Materials & Methods** We performed DXA measurements (Lunar iDXA, software version 11.2, GE Healthcare) in 12 patients (9 female, 3 male) with OI (mean age 39.2 ± 11.7 yrs) and a multiple fracture history and consequent abnormality of the stature and analyzed the different features of DXA like BMD at different measuring sites and also geometric measurements. Hip structure analysis including cross-sectional moment of inertia (CSMI), cross-sectional area (CSA) and femur strength index (FSI) is known to correlate to bone mass distribution and fracture. The same tools were applied to a control group (CO) of healthy females and a female patient group with severe osteoporosis and multiple fractures (OPO).

**Results** Both groups, the OI and the OPO, showed statistically significant variations of BMD and CSA in comparison to the control group. There was also a significantly decreased CSMI value in the OPO group. No significant differences were found between the OI and the OPO group (**Table 1**).

**Conclusion** Apart from significant differences in BMD measurements between the different groups our results show in the OI group

**Tabelle 1.** Kocijan et al.

Group	n	Age	FSI	CSMI	CSA	BMD
OI	12	39.2 ± 11.7	1.2 ± 0.5	8.2 ± 3.9	104 ± 35.1**	0.73 ± 0.2*
OPO	25	47.3 ± 3.9	1.4 ± 0.5	7.7 ± 1.4**	110 ± 15.6**	0.72 ± 0.1**
CO	25	48.6 ± 2.9	1.4 ± 0.4	10.2 ± 2.9	144 ± 22.9	0.92 ± 0.1

\* p < 0.05; \*\* p < 0.001

significant decreases of CSA when compared to a control group. Also the women with premenopausal osteoporosis showed significant decreases of CSA and CSMI when compared to the group of healthy women. We conclude that geometric structural measurements made at the femoral neck by DXA are of more clinical relevance and may be more reliable for fracture prediction than BMD measurements in patients with osteogenesis imperfecta.

017

### Evaluation of MEN1 Risk in Individuals Bearing 176R

K. Lampichler<sup>1</sup>, A. Ilhan<sup>1</sup>, R. Lang<sup>1</sup>, H. Vierhapper<sup>1</sup>, L. Wagner<sup>1</sup>, E. Knosp<sup>2</sup>, B. Niederle<sup>3</sup>, S. Baumgartner-Parzer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine III, Division of Endocrinology; <sup>2</sup>Department of Neurosurgery; <sup>3</sup>Department of Surgery, Medical University of Vienna, Austria

Menin is a ubiquitously expressed tumor suppressor protein. It has been identified in connection with the familial multiple endocrine neoplasia syndrome type I (MEN I). Mutations and alterations of this gene have been the focus of investigation in individuals developing tumors of the islet of Langerhans, at the parathyroid and the pituitary gland. Recently, in the public database NCBI a non-synonymous exchange at codon 176 had been designated as SNP. Its occurrence had been found infrequently and only in heterozygous form. In our constant effort to study relatives and patients affected by a tumor at a typical MEN 1 site we identified this Q176R, located in exon 3 of the MEN1 gene, only in one patient aged 64 years bearing a pancreatic neuroendocrine tumor, a patient with a pheochromocytoma aged 71 years and a family positive for MEN1 tumors. RFLP of exon 3, specific PCR and sequencing represented the method of choice. The study population comprised 90 individuals at the genomic level and 35 at the somatic level. In both tumors, a loss of heterozygosity could be seen, however, with alternating loss of the 176R (pancreatic tumor) and the 176Q alleles (pheochromocytoma). No somatic DNA was available from the MEN1 family. In order to evaluate the overall incidence of this Q176R exchange the testing of 500 non-MEN individuals is on its way. This should further elucidate whether Q176R represents an SNP or is actually associated with a higher risk to develop an MEN1 tumor.

018

### Kortisolmetaboliten der Säugetiere wirken bei Fischen als Androgene

E. Möstl<sup>1</sup>, D. Altmann<sup>1</sup>, M. Schabuss<sup>1</sup>, I. Sommerfeld-Stur<sup>1</sup>, B. Grillitsch<sup>1</sup>  
 Department für Biomedizinische Wissenschaften, Veterinärmedizinische Universität Wien, Österreich

Als Teil menschlicher oder tierischer Ausscheidungen gelangen hormonwirksame Stoffe in die Gewässer. Anders als bei Säugern, gibt es bei Fischen (Teleostei) zwei dominierende Androgene, 11-Ketotestosteron (11-KT) und Testosteron, wobei für einige Spezies unterschiedliche Androgenrezeptoren für diese beiden Hormone nachgewiesen wurden.

In Säugetieren kommt es bei der Metabolisierung von Kortisol auch zur Abspaltung der Seitenkette, sodass C<sub>19</sub>O<sub>3</sub>-Steroide entstehen. Auf Grundlage der strukturellen Molekülähnlichkeiten mit 11-KT prüften wir am Modell des japanischen Reisfisches (*Oryzias latipes*), ob C<sub>19</sub>-Kortisolmetaboliten bei Fischen als Androgene wirken. Testsubstanzen waren 5α-Androstan-3,11,17-triol (11-OA) und 11-Ketotestosteron (11-KT).

Die Versuche wurden entsprechend den OECD-Verfahrensrichtlinien durchgeführt (Einzelsubstanzversuche; Nominal-Testkonzentrationen: C1 = 0,1, C2 = 1,0, C3 = 10, C4 = 100 µg/l; 8–16 adulte Fische je Exposition; Männchen-Weibchen-Anteil zu Expositionsbeginn 1:1; kontinuierliche, semistatisch geführte, generalisierte Exposition über das Hälterungswasser; drei Wochen Expositionsdauer; Kontrollgruppen: 17β-Östradiol 0,1 µg/l, 17β-Trenbolon 1,0 µg/l, Ethanol diente als Lösungsvermittler).

Zu Expositionsende hatte in den mit den Testsubstanzen 11-OA oder 11-KT behandelten Fischgruppen der Anteil „männlicher“ Fische mit steigender Konzentration zugenommen (gemessen an der Ausprägung der externen Geschlechtsmerkmale). In diesem Merkmal war für 11-OA und 11-KT zumindest in den beiden hohen Konzentrationen die androgene Wirkung statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test, signifikant für 11-OA in C2–C4; für 11-KT in C3–C4). In keiner der Kontrollgruppen zeigte sich eine behandlungsbedingte Veränderung des Männchenanteils. Der Wirkungsverlauf von 11-OA und 11-KT erscheint ähnlich; das Wirkpotenzial (für Merkmalsausprägung Analflossentuberkel) von 11-OA um eine Zehnerpotenz höher als das von 11-KT.

Die Hypothese, dass 11-oxygenierte Kortisolmetaboliten der Säugetiere bei Fischen als Androgene wirken, wurde damit bestätigt.

019

### Comparison of DXL of Calcaneus and DXA of Spine and Hip in Patients with Vertebral Fractures

C. Muschitz<sup>1</sup>, R. Kocijan<sup>1</sup>, R. Fertl<sup>1</sup>, M. Laimer<sup>1</sup>, V. Evdokimidis<sup>2</sup>, R. Waneck<sup>2</sup>, H. Resch<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medical Department II, St. Vincent Hospital – The VINFORCE Study Group;

<sup>2</sup>Department of Radiology, St. Vincent Hospital, Vienna, Austria

**Objectives** DXA measurements of spine and hip are used to identify patients with low BMD who are at substantial risk for osteoporotic fracture. A T-score ≤ -2.5 at these measured sites is regarded as osteoporotic but BMD at spine is often distorted by conditions such as scoliosis, osteoarthritis, degenerative conditions or compression fractures. DXL of the calcaneus provides additional information of a different skeletal site that is comparable to a vertebrae.

**Material & Methods** This retrospective population-based study comprised 530 patients (448 women, 82 men, age 66.2 ± 14.8 years). 129 patients with vertebral fractures were verified by x-ray examinations of the spine. BMD was obtained using DXL Calscan (Demetech AB) for calcaneus scans and the iDXA device (GE Lunar) for scans of the femur and lumbar spine. Lowest BMD results of spine and hip and geometric parameters of the hip such as femur strength index (FSI), cross-sectional area (CSA) and cross-sectional moment of inertia (CSMI) were compared to DXL results. The patient database was identical for both scanners.

The area under the receiver-operating curve (AUC) was calculated for each measurement site and scanner to show the ability of each scanner and measurement site to discriminate between vertebral fracture patients and the control group of 391 patients without vertebral fractures.

**Results** In identifying vertebral fracture patients the AUC results of the calcaneus (0.71) were slightly better than the hip scan results (0.69), but the calcaneus and hip results were clearly superior to the results obtained from the lumbar spine (0.62). Similar statistical relationships were also found after analysis of the female and male groups.

The AUC comparison of DXL and femoral geometric parameters demonstrated a relationship between DXL (0.70) and CSA (0.60), but were weaker at FSI (0.53) and CSMI (0.50).

**Conclusion** The results show that the DXL of calcaneus is comparably effective to the DXA of the hip to identify spine fracture patients but more effective than DXA of the spine.

Calcaneus scans can be used as an effective diagnostic aid in clinical practice where hip and/or spine BMD results are suspect or not readily available or possible.

020

## Die osteoporotische Wirbelkörperfraktur im Röntgenbild: Früherkennung und Sekundärprophylaxe der Osteoporose im klinischen Alltag

D. Noisternig<sup>1</sup>, H. Tilg<sup>2</sup>, S. Kroesen<sup>2</sup><sup>1</sup>Abteilung für Pulmologie, LKH Natters; <sup>2</sup>Abteilung für Innere Medizin, BKH Hall/Tirol, Österreich

**Einleitung** Die bei über 60-jährigen Patienten häufige osteoporotische Wirbelkörperfraktur kann mit einer einfachen Methode im seitlichen Thoraxröntgenbild leicht erkannt werden. Diese Wirbelkörperfrakturen haben als Risikofaktor für Folgefrakturen eine hohe individuelle aber auch gesundheitsökonomische Relevanz, da effiziente Therapien existieren. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass solche Wirbelkörperfrakturen von Radiologen häufig nicht beschrieben werden, und weiters, dass eine beschriebene Kompressionsfraktur nicht immer zu einer Diagnose oder Therapie der Osteoporose führt.

**Methodik** In einer ersten Studienphase wurden 98 seitliche Thoraxröntgenbilder von Patienten des BKH Hall in Tirol mit der Methode von Genant (1993) auf Wirbelkörperfrakturen untersucht. Die erhobene Prävalenz wurde mit der Anzahl der im radiologischen Befund beschriebenen Wirbeldeformitäten verglichen. In einer zweiten Studienphase wurden der radiologische Befund und der

internistische Arztbrief von 311 Patienten der Abteilung für Innere Medizin auf beschriebene Wirbelkörperfrakturen, auf eine Diagnose Osteoporose sowie auf eine effiziente Therapie einer Osteoporose hin untersucht.

**Ergebnisse** Von den 98 Patienten der ersten Studienphase hatten 35 eine studiendefinierte Kompressionsfraktur im seitlichen Thoraxröntgenbild, von denen 12 im radiologischen Befund erwähnt wurden. Bei den 311 internistischen Patienten der zweiten Studienphase wurde bei 50 eine Kompressionsfraktur im radiologischen Befund erwähnt. 18 der Patienten mit beschriebener Fraktur hatten eine Diagnose Osteoporose, von denen 15 Patienten eine adäquate Osteoporosetherapie erhielten.

**Diskussion** Diese Ergebnisse unterstreichen im Einklang mit internationalen Studien die Notwendigkeit einer verstärkten Aufmerksamkeit auf das vordergründig banale Thema Osteoporose (Tabelle 2).

**Tabelle 2:** Noisternig et al. Zusammenfassung der Ergebnisse und Vergleich mit anderen Studien

Studie	Population	Alter	n	Kompressionsfrakturen (Prävalenz)		Erwähnung im radiologischen Befund*	Diagnose Osteoporose*	Therapie*
				Grad 1–3	Grad 2–3			
Gehlbach et al. (2000)	Studie an in einem großen regionalen Krankenhaus in New England, USA, stationär aufgenommenen Frauen, von denen ein Thoraxröntgenbild erstellt wurde	> 60	934	–	132 (14 %)	– (50 %/32 %)**	–	– (18 %)***
Delmas et al. (2005)	Internationale multizentrische Studie an Frauen, die noch nie wegen Osteoporose untersucht oder mit Osteoporose diagnostiziert wurden	65–80	2451	789 (32 %)	–	523 (66 %)	–	–
Majumdar et al. (2005)	Studie an Patienten, die am Emergency Department eines großen Lehrkrankenhauses in Edmonton, Alberta, CAN, inklusive Thoraxröntgenaufnahme untersucht wurden	> 60	459	–	72 (16 %)	43 (60 %)	18 (25 %)	17 (24 %)****
Kim et al. (2003)	100 zufällig ausgesuchte Thoraxröntgenbilder von Patienten, die sich im Laufe eines Jahres im Emergency Department eines Tertiary Care Hospitals vorstellten	> 60	100	–	– (22 %)	– (55 %)	– (27 %)	–
Noisternig et al. (2008)	Patienten eines Bezirkskrankenhauses, von denen in zwei Wochen Thoraxröntgenbilder erstellt wurden	> 60	98	35 (37 %)	16 (16 %)	12 (34 %) 10 (63 %)	–	–
	Internistische Patienten eines Bezirkskrankenhauses, von denen in zwei Monaten Thoraxröntgenbilder erstellt wurden	> 60	311	–	–	50 (–)	18 (–)	15 (–)

\* (in Klammer: relativer Anteil an prävalenten Kompressionsfrakturen); \*\* Erwähnung im allgemeinen Teil des Befundes/Erwähnung in der Zusammenfassung des Befundes; \*\*\* Therapie: Kalzium, Vitamin-D, Estrogensersatztherapie oder anti-resorptive Therapie; \*\*\*\*: Therapie: Mittel wie Antiresorptiva

021

### Knochenmikroarchitekturdefekte bei Männern mit osteoporotischen Schenkelhalsfrakturen

J. M. Patsch<sup>1,2</sup>, M. Mousavi<sup>3</sup>, L. Hornek<sup>3</sup>, S. Salem<sup>4</sup>, P. Becker<sup>5</sup>, S. Becker<sup>6</sup>, W. Sipos<sup>6</sup>, H. Imhof<sup>7</sup>, F. M. Kainberger<sup>8</sup>, P. Pietschmann<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinische Abteilung für Neuroradiologie und Muskuloskeletale Radiologie, Institut für Radiodiagnostik; <sup>2</sup>Abteilung für Zelluläre und Molekulare Pathophysiologie, Institut für Pathophysiologie, Zentrum für Physiologie, Pathophysiologie und Immunologie, Medizinische Universität Wien; <sup>3</sup>Abteilung für Unfallchirurgie und Sporttraumatologie, Donauespital Wien; <sup>4</sup>Abteilung für Orthopädie, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Wien; <sup>5</sup>III. Orthopädische Abteilung, Orthopädisches Spital Spising, Wien; <sup>6</sup>II. Medizinische Universitätsklinik, Veterinärmedizinische Universität Wien, Österreich

**Hintergrund und Ziel** Osteoporose umfasst mehr als nur eine Reduktion der Knochendichte. Typischerweise beeinflussen Veränderungen der Knochenmikroarchitektur die biomechanische Belastbarkeit und Frakturanfälligkeit des Skelettsystems. Parameter der Mikroarchitektur fließen zunehmend in das pathophysiologische Gesamtkonzept der Osteoporose sowie deren Diagnostik und Therapie ein. Die Osteoporose des Mannes unterscheidet sich in verschiedener Hinsicht von der postmenopausalen Osteoporose der Frau. Ziel der Studie war es, die lokale Knochenmikroarchitektur an frakturierten proximalen Femora von Männern mit manifester Osteoporose zu untersuchen.

**Patienten und Methoden** Die resezierten Hüftköpfe von 5 Männern mit osteoporotischen Schenkelhalsfrakturen (FX) wurden 4 arthrotischen Hüftköpfen (OA) nach endoprothetischer Versorgung gegenübergestellt. Die Knochenstücke wurden mittels HR-pQCT (Xtreme CT, Scanco Medical) bei einer isotropen Auflösung von 41 µm gescannt. Die Konturierung erfolgte semiautomatisch mit der Software des Herstellers. Zur Ergänzung erfolgten hochauflösende Ex-vivo-Knochendichtemessungen an einem konventionellen DXA-Scanner (QDR Hologic).

**Ergebnisse** Frakturpatienten wiesen eine signifikant erniedrigte lokale Knochendichte (–25,5 %) und trabekuläre Knochenmasse (–35,5 %) im Femurkopf auf. Weiters zeigte sich bei diesen manifest osteoporotischen Männern eine signifikante Reduktion der Trabekeldicke (–44 %). Interessanterweise waren die Trabekel zahlenmäßig nicht vermindert, auch der intertrabekuläre Abstand war unverändert.

**Schlussfolgerungen** Unsere Studie zeigt, dass bei der manifesten Osteoporose des Mannes neben einem Verlust an Knochenmasse und Dichte primär Trabekelausdünnungen zu beobachten sind.

022

### Graz Endocrine Causes Of Hypertension (GECOH) study: A Diagnostic Accuracy Study of Aldosterone-to-Active-Renin Ratio in Screening for Primary Aldosteronism

S. Pilz<sup>1</sup>, A. Tomaschitz<sup>1</sup>, V. Stepan<sup>1</sup>, B. Obermayer-Pietsch<sup>1</sup>, A. Fahrleitner-Pammer<sup>1</sup>, N. Schweighofer<sup>1</sup>, H. R. Portugaller<sup>2</sup>, H. Sourij<sup>1</sup>, H. Dobnig<sup>1</sup>, T. R. Pieber<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Nuclear Medicine; <sup>2</sup>Department of Radiology, Medical University of Graz, Austria

**Background** Primary aldosteronism (PA) affects approximately 5–10 % of all patients with arterial hypertension and is associated with an excess rate of cardiovascular complications that can be significantly reduced by a targeted treatment. There exists a general consensus that the aldosterone-to-renin ratio should be used as a screening tool but valid data about the accuracy of the aldosterone-to-renin ratio in screening for PA are sparse. In the Graz Endocrine Causes Of Hypertension (GECOH) study we aim to prospectively evaluate diagnostic procedures for PA.

**Methods/Design** In this single-center, diagnostic accuracy study we will enrol 400 patients routinely referred to our tertiary care center for screening for endocrine hypertension. We will determine the aldosterone-to-active-renin ratio (AARR) as a screening test. In addition, all participants will have a second determination of the AARR and will undergo a saline infusion test as a confirmatory test.

PA will be diagnosed in patients with at least one AARR of  $\geq 5.7$  ng/dL/ng/L (including an aldosterone concentration of  $\geq 9$  ng/dL) who have an aldosterone level of  $\geq 10$  ng/dL after the saline infusion test. As a primary outcome we will calculate the receiver-operating characteristic curve of the AARR in diagnosing PA. Secondary outcomes include the test characteristics of the saline infusion test and the aldosterone-to-renin activity ratio in diagnosing PA. In addition, we will evaluate whether the use of betablockers significantly alters the accuracy of the AARR and we will validate our laboratory methods for aldosterone and renin.

**Conclusions** Screening for PA with subsequent targeted treatment is of great potential benefit for hypertensive patients. In the GECOH study, we will evaluate a standardised procedure for screening and diagnosing of this disease.

023

### Geschlechtsspezifische Unterschiede in der histomorphometrischen Strukturanalyse bei juvenilen Patienten mit idiopathischer Osteoporose

T. Pirker, C. Muschitz, T. Wögerbauer, R. Kocijan, R. Fertl, M. Laimer, J. Haschka, H. Scheck, H. Resch

II. Medizinische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Wien, Österreich – VINFORCE-Studienteam

**Einleitung** In der Routinediagnostik der Osteoporose sind neben der Anamneseerhebung und Evaluierung von klinischen Risikofaktoren die Frakturanamnese, die Bestimmung der biochemischen Marker, die DEXA-Messung sowie die radiologische Diagnostik klinischer Standard. Mit diesen Untersuchungen können allerdings nicht die Histomorphometrie der Knochen, die 3D-Struktur bzw. der Mineralisationsgrad in vivo dargestellt werden. Die transiliakale Knochenbiopsie ist daher ein wichtiges diagnostisches Mittel für die Therapieentscheidung, vor allem bei der idiopathischen und juvenilen Osteoporose, wenn eine antiresorptive Therapie primär nicht indiziert ist.

**Material und Methoden** Es wurden im Zeitraum von 06/2000–01/2009 93 Patienten (57 Frauen, mittleres Alter 43,2 Jahre; 36 Männer, mittleres Alter 46,2 Jahre) nach ausführlicher Anamnese bezüglich klinischer Risikofaktoren und Frakturen in Sedoanalgesie transiliakal knochenbiopsiert, deren biochemische Marker bestimmt ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Ph}^{2+}$ , Crosslaps, Pro1-Kollagen, PTH, 25-OH-VitD3), die BMD mittels iDEXA<sup>®</sup>, fakultativ auch qCT, erhoben, und einer radiologischen Diagnostik zugeführt. In der Histomorphometrie entscheidende Parameter waren Trabekeldicke (µm) und Konnektivität (1/mm<sup>2</sup>).

**Resultate** 40 % der Frauen zeigten eine Trabekeldicke innerhalb der Norm, 55 % lagen darunter, 5 % befanden sich über der Norm. 95 % wiesen eine niedrige Konnektivität ( $> 1$ ), 5 % eine hohe Konnektivität ( $< 1$ ) auf. In Korrelation mit einem niedrigen Konnektivitätsindex ( $> 1$ ) zeigte sich mittels DEXA-Methode ein mittlerer T-Score von  $-2,68$  an der LWS, ein mittlerer T-Score von  $-2,96$  am Schenkelhals. Bei den Männern bestand zu 52 % eine Trabekeldicke innerhalb, zu 44,3 % unter und zu 3,7 % über der Norm. Bei 22,2 % der männlichen Patienten bestand eine hohe Konnektivität ( $< 1$ ), 77,8 % lieferten einen niedrigen Konnektivitätsindex ( $> 1$ ). In Korrelation mit einem niedrigen Konnektivitätsindex zeigte sich mittels DEXA-Verfahren ein mittlerer T-Score von  $-2,57$  an der LWS und ein mittlerer T-Score von  $-2,37$  am Schenkelhals. Der 25OH-Vitamin-D<sub>3</sub>-Spiegel war mit 42,27 ng/ml im weiblichen und mit 43,5 ng/ml im männlichen Kollektiv im anzustrebenden Normbereich, ebenso waren PTH und Serumkalzium innerhalb der Referenzbereiche.

**Diskussion** Die deutlichsten Unterschiede zeigten sich in der Konnektivität, wobei die Frauen einen um 17,2 % niedrigeren Vernetzungsgrad aufwiesen als die Männer. Die histomorphometrische Vermessung des Knochens ist somit entscheidend für die Etablierung einer individuellen Therapie auch bei normalen Vitamin-D-Spiegeln. Die transiliakale Knochenbiopsie ist verbunden mit einem sehr kurzen stationären Aufenthalt und stellt für den Patienten bei einer Interventionsdauer von nur 10–15 Minuten eine nicht aufwändige, minimal-invasive Methode dar. Abhängig von postoperativem Bewe-

gungsausmaß, laufender Komedikation und jeweiliger Konstitution ist neben einer lokalen Hämatombildung (max. 15 % der Fälle) insgesamt mit sehr guten kosmetischen Ergebnissen im Verlauf zu rechnen.

**Schlussfolgerung** Die transiliakale Knochenbiopsie ist eine valide Methode zur Indikation für eine osteoinduktive Therapie bei juveniler und idiopathischer Osteoporose mit Frakturen. Die untersuchten jungen Patienten waren aufgrund ihres Alters noch im Bereich ihrer möglichen „peak bone mass“, weshalb diesem therapeutischen Ansatz gegenüber einer konventionellen antiresorptiven Therapie der Vorzug zu geben ist.

024

### Charakterisierung von PARS, einem neuen putativen hypophysären Regulator der Hormonsezernierung

M. H. Reiter<sup>1</sup>, G. Vila<sup>1</sup>, E. Knosp<sup>2</sup>, L. Wagner<sup>1</sup>, A. Luger<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinik für Innere Medizin III; <sup>2</sup>Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Wir präsentieren Daten über den offenen Leserahmen 62, kodiert auf humanem Chromosom 6 (C6orf62), ein Gen, dessen Proteinexpression und -funktion bis dato noch nicht beschrieben sind. Das Genprodukt von C6orf62 wurde Hypophysen-assoziiierter Regulator der Hormonsezernierung (pituitary-associated regulator of hormone secretion, PARS) benannt.

Um Unterschiede in der Genexpression zwischen normaler Hypophyse und einigen Hypophysenadenomen darzustellen, wurde ein Mikroarray-Experiment durchgeführt; in der Datenbewertung war C6orf62 eines der am stärksten differenziell regulierten Gene. Inspiriert von diesen Ergebnissen wurde C6orf62 mit spezifischen Primern mittels PCR von HEK293 cDNA amplifiziert. Um das Genprodukt von C6orf62 zu studieren, wurde es in einen Expressionsvektor mit N-terminalem His-tag ligiert und in *E. coli* exprimiert. Western Blotting mit einem anti-His-Antikörper bestätigte die Expression eines 30 kDa-rekombinanten Proteins mit His-Tag von C6orf62.

Der offene Leserahmen von PARS beinhaltet fünf Exons, die durch 689 Basenpaare kodiert sind. Das resultierende Protein besteht aus 229 Aminosäureresten. PARS ist durchgehend in vielen Spezies hoch konserviert, und zeigt 100 % Ähnlichkeit zu vorausgesagten Maus- und Rattenhomologen sowie konsistent hohe Konservierung in Zebrafisch und Huhn. Allerdings konnte keine Sequenzähnlichkeit zu Proteinen mit bekannter Funktion gefunden werden. Der PARS-Promoter beinhaltet zahlreiche konsensuelle Bindungsstellen für Transkriptionsfaktoren, einschließlich CREB, AP-1 und GR.

Real-time PCR-Analysen zeigten, dass PARS mRNA in hypophysärem Gewebe hoch exprimiert ist, und in Hypophysenadenomen, einschließlich Somatotrophinomen, Corticotrophinomen und Prolaktinomen, signifikant down-reguliert ist, wobei die Expression in nicht-sezernierenden Makroadenomen der Hypophyse besonders niedrig ist. In laufenden Experimenten erforschen wir die Rolle von PARS in der hypophysären Hormonsezernierung und Zellproliferation.

025

### MGF – A New Factor to Initialize Tissue Augmentation

D. Halbauer<sup>1</sup>, D. Scharner<sup>2</sup>, A. Raimann<sup>1</sup>, S. Sagmeister<sup>1</sup>, M. Helmreich<sup>2</sup>, M. Egerbacher<sup>2</sup>, G. Häusler<sup>1</sup>, W. Schlegel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department for Paediatrics, Medical University of Vienna; <sup>2</sup>Department for Histology, Veterinary University Vienna, Austria

**Introduction** Mechano Growth Factor (MGF) is a splicing variant of IGF-I, and has mainly been described in conjunction with muscle hypertrophy. MGF contains the core protein, consisting of the exons 3 and 4, a 49-base insert, consisting of the N-terminal part of exon 5 and the exon 6. This insert introduces a reading frame shift, resulting in a different carboxy-terminal peptide sequence than that of systemic IGF-I. The aim of our work is to analyze whether MGF can be

found within the growth plate, and to study the effects of exogenous MGF on growth plate cells.

**Material and Methods** Total RNA was obtained from growth plates of 3–6-week-old piglets. We quantified the mRNA levels of IGF-I and MGF by real-time PCR. On protein level MGF expression in porcine growth plates was detected by immunohistochemistry. Stimulation assays for tissue increase of the growth plates were performed with IGF-I and MGF.

**Results** We identified the mRNA of MGF in porcine growth plate chondrocytes and we could distinguish this splice variant from the IGF-I core protein. Immunohistochemistry revealed that MGF is abundant in growth plates, namely in the resting zone and the prehypertrophic zone. Exogenous MGF proved not to be stimulus for proliferation on its own but a combination of IGF-I and MGF showed a higher amount of proliferation than any of these two substances alone.

**Discussion** MGF may play an important role in growth spurt by initiating a kick start in postfetal tissues, which are destined to proliferate.

026

### Knochen vs. Gefäßsystem – Regulation der Kalzifizierung bei NierentransplantationspatientInnen

N. Schweighofer<sup>1</sup>, M. Schweiger<sup>2</sup>, D. Kniepeiss<sup>2</sup>, T. Pieber<sup>1</sup>, K. H. Tscheliessnigg<sup>2</sup>, H. Müller<sup>2</sup>, B. Obermayer-Pietsch<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinische Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin; <sup>2</sup>Klinische Abteilung für Transplantationschirurgie, Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Graz, Österreich

Kalzifizierungsprozesse treten nicht nur physiologisch im Knochen, sondern auch pathophysiologisch im Gefäßsystem auf. Vaskuläre Kalzifizierung und deren Sekundärkomplikationen stellen eine der wichtigsten Komorbiditäten bei PatientInnen mit chronischen Nierenerkrankungen dar. Schweregrad und Progredienz vaskulärer Verkalkungen sind entscheidend für die Überlebensprognose und damit für den Erfolg von Nierentransplantationen (RTX).

Ziel dieser Studie ist die Untersuchung des Kalzifizierungsmechanismus bei Mediasklerose. Zu diesem Zweck führen wir den ersten direkten Vergleich der Genexpression von positiven und negativen Regulatoren der Kalzifizierung in Gefäßmaterial und Knochen von RTX-Patienten (in vivo) und in humanen Zellen (in vitro) durch.

Das mikroskopische Kalzifizierungsmuster wird im Spendergewebe durch einen erfahrenen Pathologen und das Verteilungsmuster im Empfängergewebe radiographisch bestimmt. Es erfolgt die Messung von PTH, Fetuin A, 25(OH)Vitamin-D<sub>3</sub> und 1,25(OH)<sub>2</sub>-Vitamin-D<sub>3</sub> im Serum von Spender und Empfänger. Genexpressionslevels von OPG, RANKL, OPN, MGP, BSP-II und RUNX2 werden aus Aorta, A. iliaca externa und Sternum des Spenders sowie A. iliaca externa des Empfängers bestimmt. Die Gewebeproben werden in einer Freezer/Mill aufgeschlossen und RNA wird mit dem RiboPure Kit (Ambion) isoliert. Mit RNA aus dem Empfängermaterial wird eine Preamplifikations-PCR (TaqMan-PreAmp-System) durchgeführt. 1 µg RNA wird für die reverse Transkription eingesetzt und eine quantitative Realtime-PCR durchgeführt.

Der Einfluss von PTH, 25(OH)Vitamin-D<sub>3</sub> und 1,25(OH)<sub>2</sub>-Vitamin-D<sub>3</sub> auf die Expression von Regulatoren der Kalzifizierung in humanen Zellen (Endothelzellen, glatten Muskelzellen und Osteosarkomzellen) wird in Zellkulturexperimenten analysiert.

Unsere Studie gibt Einblick in den Mechanismus der Kalzifizierung bei diesen Hochrisikopatienten und soll zu neuen Ansatzpunkten für Diagnose und Behandlung führen.

027

**Direkte Wirkung von Progesteron auf die Mitochondrienfunktion**K. Stadlbauer<sup>1</sup>, K. Staniek<sup>2</sup>, B. Brunmair<sup>1</sup>, A. Luger<sup>1</sup>, C. Fürnsinn<sup>1</sup><sup>1</sup>Abteilung für Endokrinologie & Stoffwechsel, Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien; <sup>2</sup>Arbeitsgruppe für Molekulare Pharmakologie und Toxikologie, Veterinärmedizinische Universität Wien, Österreich

Wie wir in vorangehenden Studien zeigen konnten, moduliert Progesteron direkt über nicht-genomische Mechanismen den Glukosestoffwechsel des Skelettmuskels, was insbesondere in der späten Phase der Schwangerschaft von physiologischer Bedeutung sein dürfte. Neben einer Reduktion des Glukosetransports konnten wir eine bislang unbekannte hemmende Wirkung auf die Zellatmung nachweisen. Die vorliegende Untersuchung sollte überprüfen, ob als Ursache dieser Atmungshemmung eine direkte Wirkung von Progesteron auf das Mitochondrium in Frage kommt. Zu diesem Zweck wurde der Einfluss von Progesteron auf den Sauerstoffverbrauch von isolierten Mitochondrien aus der Rattenleber analysiert. Im State 4, also in Abwesenheit von ADP und ohne Möglichkeit zur oxidativen Phosphorylierung, reduzierte Progesteron deutlich und dosisabhängig den Sauerstoffverbrauch. Diese Hemmung war, wie auch die Atmungshemmung am Skelettmuskel, schon bei einer Progesteronkonzentration von 1 µmol/l nachweisbar, wie sie im Blut von schwangeren Frauen und trächtigen Ratten erreicht werden kann (Reduktion der Sauerstoffverbrauchsrate durch 1 µmol/l Progesteron,  $-7,4 \pm 2,6\%$ ;  $p = 0,04$ ; 3 µmol/l,  $-8,6 \pm 2,4\%$ ;  $p = 0,02$ ; 10 µmol/l,  $-15,7 \pm 5,4\%$ ;  $p = 0,03$ ; 30 µmol/l,  $-30,7 \pm 4,1\%$ ;  $p < 0,001$  – die hier angeführten Daten beziehen sich auf Messungen mit Glutamat und Malat als Respirationssubstrate). Ähnliche Reduktionen der Respirationsleistung bewirkte Progesteron auch im State 3, also in Anwesenheit von ADP (1 µmol/l Progesteron,  $-10,5 \pm 5,6\%$ ;  $p = 0,12$ , n. s.; 3 µmol/l,  $-6,1 \pm 5,3\%$ ;  $p = 0,3$ , n. s.; 10 µmol/l,  $-13,2 \pm 4,6\%$ ;  $p = 0,03$ ; 30 µmol/l,  $-28,9 \pm 3,6\%$ ;  $p < 0,001$ ), sowie in Anwesenheit des Entkopplers 2,4-Dinitrophenol (30 µmol/l Progesteron,  $-33,2 \pm 3,3\%$ ;  $p < 0,001$ ). Die Ergebnisse zeigen, dass Progesteron direkt und unmittelbar die Mitochondrienfunktion modulieren kann. Dieser bisher unbekannte Wirkmechanismus von Progesteron könnte am Skelettmuskel, aber auch an anderen Zielorganen, von physiologischer Bedeutung sein.

028

**Type-1 Diabetic Patients After Successful Pancreas Kidney Transplantation Exhibit Normal Fasting and Postprandial Liver Glycogen Content Despite Systemic Insulin Secretion**M. Stadler<sup>1,2</sup>, C. Anderwald<sup>3</sup>, C. Göbl<sup>4</sup>, M. Krssak<sup>2,4</sup>, Y. Winhofer<sup>5</sup>, G. Pacini<sup>6</sup>, M. Bischof<sup>7</sup>, M. Haidinger<sup>6</sup>, M. Saemann<sup>6</sup>, F. Mühlbacher<sup>2</sup>, A. Luger<sup>2</sup>, R. Prager<sup>1,2</sup>, M. Krebs<sup>3</sup><sup>1</sup>3<sup>rd</sup> Medical Department of Metabolic Diseases and Nephrology, Hietzing Hospital, Vienna; <sup>2</sup>Karl-Landsteiner-Institute of Metabolic Diseases and Nephrology, Vienna; <sup>3</sup>Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine III; <sup>4</sup>Department of Radiology, Medical University Vienna, Austria; <sup>5</sup>Metabolic Unit, ISIB-CNR, Padova, Italy; <sup>6</sup>Division of Nephrology, Department of Internal Medicine III; <sup>7</sup>Department of Surgery, Medical University of Vienna, Austria

**Background and Aims** Insulin replacement in type-1 diabetes mellitus (T1DM) is usually performed via a systemic (subcutaneous) instead of the physiologic portal route. So far, it is unclear whether this systemic route of insulin delivery might contribute to metabolic defects in these patients. This hypothesis is supported by the finding that T1DM with poor glycemic control exhibits reduced hepatic glycogen stores. Successful pancreas kidney transplantation (PKT) with systemic venous drainage is an ideal model of optimized systemic insulin therapy. Therefore, the aim of the present study was to investigate the effects of PKT on fasting and postprandial liver glycogen content.

**Materials and Methods** Using <sup>13</sup>C-nuclear magnetic resonance spectroscopy (<sup>13</sup>C-NMR), liver glycogen concentrations were assessed in

6 T1DM patients after successful PKT ( $26 \pm 2$  kg/m<sup>2</sup>,  $49 \pm 3$  yrs,  $2 \text{♀} / 4 \text{♂}$ , fasting glucose  $86 \pm 4$  mg/dl, HbA<sub>1c</sub>  $5.2 \pm 0.2\%$ ) with systemic venous drainage and in 4 matching nondiabetic controls (CON) ( $25 \pm 2$  kg/m<sup>2</sup>,  $52 \pm 3$  yrs,  $2 \text{♀} / 2 \text{♂}$ ,  $86 \pm 3$  mg/dl,  $5.5 \pm 0.2\%$ ) at fasting and after two standardized mixed meals.

**Results** Liver glycogen concentrations at fasting (PKT:  $185 \pm 15$ , CON:  $191 \pm 15$  mM), after breakfast (PKT:  $207 \pm 10$ , CON:  $205 \pm 14$  mM) and after lunch (PKT:  $233 \pm 17$  vs CON:  $233 \pm 11$  mM) were comparable in PKT and CON. Mean and fasting concentrations of glucose, insulin, C-peptide and glucagon were similar in PKT vs. CON.

**Conclusion** Despite systemic insulin secretion, T1DM after successful PKT exhibit unchanged fasting and postprandial liver glycogen stores in comparison with age- and BMI-matched non-diabetic controls. Thus, this study indicates that systemic insulin substitution does not cause alterations of hepatic glycogen storage.

Grants: Grant of the Austrian Diabetes Association to M. S. (2006) and C.A. (2004) and of the Austrian National Bank to M. K. (Nr. 12560).

029

**Die Fettverteilung determiniert die Expression von Hämoxigenase-1 in viszeralem Fettgewebe und deren Assoziation mit Insulinresistenz**M. Zeyda<sup>1</sup>, S. Shakeri-Manesch<sup>2</sup>, J. Huber<sup>1</sup>, B. Ludvik<sup>1</sup>, G. Prager<sup>2</sup>, T. M. Stulnig<sup>1</sup><sup>1</sup>Klin. Abt. f. Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik f. Innere Medizin III, <sup>2</sup>Univ.-Klinik f. Chirurgie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Die Insulinresistenz bei viszeraler Adipositas beruht maßgeblich auf einer chronischen Fettgewebsentzündung, die wesentlich durch Makrophagen verursacht ist. Fettgewebsmakrophagen haben aber auch günstige Eigenschaften, zum Beispiel die Expression des Hämoglobin-Scavenger-Rezeptors CD163 und der Hämoxigenase-1 (HO-1), die oxidativem Stress entgegenwirken. Hier untersuchten wir die Fettgewebsexpression von CD163 und HO-1 bei Adipositas und Assoziationen mit Fettgewebsentzündung, Fettverteilung und Insulinresistenz. Dazu wurde adipösen Patienten (BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>; n = 20), sowie Kontrollpatienten (BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>; n = 20), viszerale und subkutane Fettgewebe entnommen. Es zeigte sich, dass die Expression von CD163 im Fettgewebe adipöser Patienten deutlich erhöht war. Auch die Expression von HO-1, das praktisch ausschließlich in Makrophagen des Fettgewebes exprimiert war, war signifikant (> 10-fach) erhöht. Während die Expression von CD163 strikt mit CD68 (einem Maß für die Makrophagenanzahl) korrelierte, war die HO-1-Expression bei Adipositas zusätzlich in den Makrophagen hinaufreguliert. Diese Regulation war signifikant weniger ausgeprägt im viszeralen, verglichen mit dem subkutanen Fettgewebe. Die relative Expression von HO-1 im viszeralen bezogen auf die im subkutanen Fettgewebe war signifikant reduziert bei Patienten mit viszeraler Fettverteilung (erhöhte Waist-to-Hip-Ratio, WHR) im Vergleich zu Patienten mit niedriger WHR. Die relative viszerale Expression der HO-1 korrelierte auch negativ mit dem HOMA-IR. Diese Daten weisen auf eine wesentliche Rolle des protektiven Enzyms HO-1 für die Entwicklung der Insulinresistenz bei viszeraler Adipositas hin, indem das viszerale Fettgewebe die Expression von HO-1 nur eingeschränkt hochregulieren kann.

Unterstützt vom FWF (P18776-B11), der Österreichischen Nationalbank (Projekt Nr. 12735) und der Europäischen Kommission (FP7/2007-2013; Nr. 201608; alle an T. M. S.).

030

**Adipositas-induzierte Insulinresistenz ist reversibel durch systemische Osteopontin-Neutralisation**F. W. Kiefer<sup>1</sup>, K. Gollinger<sup>1</sup>, B. Pfau<sup>1</sup>, T. Weichhart<sup>2</sup>, M. Zeyda<sup>1</sup>, T. M. Stulnig<sup>1</sup><sup>1</sup>Klin. Abt. f. Endokrinologie und Stoffwechsel; <sup>2</sup>Abt. f. Nephrologie und Dialyse, Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Österreich

Adipositas und die damit verbundene chronische Fettgewebsentzündung stellen bedeutende Risikofaktoren für die Insulinresistenz und Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 dar. Osteopontin

(OPN) ist ein inflammatorisches Glykoprotein, das in einer Vielzahl von entzündlichen Erkrankungen eine pathogenetische Rolle spielt. In früheren Studien stellten wir und andere fest, dass die Genexpression von OPN im Fettgewebe von dicken gegenüber dünnen Mäusen extrem hochreguliert ist und die genetische Defizienz von OPN die Adipositas-induzierte Insulinsensitivität in Mäusen signifikant verbessert. Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen einer kurzfristigen systemischen OPN-Neutralisation auf die Adipositas-induzierte Stoffwechselregulation, Fettgewebs- und Leberveränderungen zu untersuchen.

C57BL/6J Wildtyp-Mäuse wurden für 20 Wochen mit fettreicher Diät gefüttert, um Adipositas zu induzieren. Anschließend wurde den Mäusen dreimal ein OPN-neutralisierender oder Kontrollantikörper i.v. verabreicht. Nach einem Insulintoleranztest wurde die Genexpression in gonadalem Fettgewebe und Leber mittels real-time PCR gemessen.

Bereits eine einwöchige Behandlung mit einem OPN-neutralisierenden Antikörper verbesserte die diätinduzierte Insulinresistenz signifikant. Die Makrophageninfiltration sowie die Expression inflammatorischer Gene im Fettgewebe waren deutlich reduziert. Weiters hemmte die OPN-Neutralisation die Aktivität der c-Jun NH<sub>2</sub>-terminalen Kinase im Fettgewebe, welche eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der peripheren Insulinresistenz spielt. Antikörper-behandelte Mäuse wiesen außerdem eine signifikant erniedrigte hepatische Expression von Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase und Glukose-6-Phosphatase auf, was auf eine verbesserte hepatische Insulinsensitivität hindeutet.

Bereits eine einwöchige antikörpervermittelte Neutralisation von OPN verbessert signifikant die Adipositas-induzierte Fettgewebsentzündung und Insulinresistenz. Die Blockade von OPN-Effekten könnte somit eine neue Strategie zur Behandlung der Insulinresistenz und des Diabetes mellitus Typ 2 darstellen.

Unterstützt vom FWF (P18776-B11; DK-CCHD [W1209-B09]) und der Europäischen Kommission (FP7, #201608).

### 031

#### Lipophilie ist mit hemmender Wirkung von Thiazolidindionen auf die Zellatmung assoziiert

Z. Szöcs<sup>1</sup>, B. Brunmair<sup>1</sup>, D. Dey<sup>2</sup>, C. Bolten<sup>3</sup>, C. Fürnsinn<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Abteilung für Endokrinologie & Stoffwechsel, Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Österreich; <sup>2</sup>Drug Discovery and New Pharmaceutical Development, Bexel Pharmaceuticals, Union City, CA, USA; <sup>3</sup>Exploratory Immunology, Pfizer Research, St. Louis, MO, USA

Nachdem wir zuvor nachgewiesen hatten, dass Thiazolidindione (TZD) unabhängig von ihrer Wirkung auf den PPAR- $\gamma$  („peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ “) die Zellatmung hemmen, wurden nun unterschiedliche TZD-Verbindungen in ihrer Wirkungsstärke verglichen. Soleusmuskelpreparate von Ratten wurden für 24 h mit 10  $\mu\text{mol/l}$  des jeweiligen TZD behandelt und am Ende der Inkubation die Palmitatoxidation zu CO<sub>2</sub>, die Laktatfreisetzung und der zelluläre Energiestatus (ATP/PCR-Quotient) gemessen. Fast alle TZD hemmten bei einer Konzentration von 10  $\mu\text{mol/l}$  die CO<sub>2</sub>-Produktion und steigerten die Laktatfreisetzung (Tabelle 3), was Ausdruck einer Respirationshemmung ist und eine Reduktion des zellulären Energiestatus bewirkte (Pioglitazon  $-27 \pm 6 \%$ ;  $p < 0,001$ ; Rosiglitazon  $-16 \pm 6 \%$ ;  $p < 0,05$ ). Troglitazon, das Molekül mit dem höchsten ClogP-Wert (Indikator der lipophilen Eigenschaften einer Verbindung), war der stärkste Hemmer der Zellatmung. Hingegen hatte BXL-1002, das TZD mit dem niedrigsten ClogP-Wert, nur bei Konzentrationen  $> 10 \mu\text{mol/l}$  nachweisbare Wirkung (Tabelle 3). Diese auffallende Assoziation konnte durch Korrelationen der jeweiligen ClogP-Werte mit den Effekten auf CO<sub>2</sub>-Produktion ( $r = -0,79$ ;  $p < 0,04$ ) bzw. Laktatfreisetzung ( $r = 0,83$ ;  $p < 0,025$ ) bestätigt werden. Direkte Hemmung der Zellatmung ist somit ein Gruppeneffekt der TZD, der allerdings bei Molekülen mit stark lipophilen Eigenschaften deutlicher ausgeprägt ist. Da zellulärer Energieverlust ein Auslöser für Insulinsensitivierung sein kann, könnte die Hemmung der Zellatmung zur antidiabetischen Wirkung von TZD beitragen. Dies könnte auch erklären, warum manche TZD

Tabelle 3: Szöcs et al.

TZD (10 $\mu\text{mol/l}$ )	ClogP	Laktatfreisetzung	CO <sub>2</sub> -Produktion
Troglitazon	5,58	+157 $\pm$ 14 % *	-70 $\pm$ 5 % *
Ciglitazon	5,07	+82 $\pm$ 14 % *	-31 $\pm$ 3 % *
Pioglitazon	3,53	+68 $\pm$ 12 % *	-64 $\pm$ 3 % *
Darglitazon	3,29	+71 $\pm$ 10 % *	-56 $\pm$ 7 % *
PNU-91325	3,19	+78 $\pm$ 8 % *	-37 $\pm$ 9 % *
Rosiglitazon	3,02	+13 $\pm$ 6 % *	-35 $\pm$ 7 % *
BLX-1002	0,39	+10 $\pm$ 8 %	+29 $\pm$ 24 %

\* $p < 0,05$

trotz vergleichsweise geringer PPAR- $\gamma$ -agonistischer Aktivität gute insulinsensitivierende Wirkung haben.

### 032

#### Aldosterone-to-Renin Ratio Determines Peripheral and Central Blood Pressure Values Over a Broad Range and Well Below a Cut-off Suggestive of Primary Aldosteronism

A. Tomaschitz<sup>1</sup>, W. Maerz<sup>2,3</sup>, S. Pilz<sup>1</sup>, H. Scharnagl<sup>4</sup>, W. Renner<sup>5</sup>, U. Seelhorst<sup>1</sup>, B. Wellnitz<sup>2</sup>, B. O. Boehm<sup>5</sup>, A. Fahrleitner-Pammer<sup>1</sup>, G. Wehrauch<sup>2</sup>, H. Dobnig<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Endocrinology and Nuclear Medicine, Department of Internal Medicine, <sup>2</sup>Clinical Institute of Medical and Chemical Laboratory Diagnostics, Medical University of Graz, Austria; <sup>3</sup>Synlab Center of Laboratory Diagnostics Heidelberg, Eppelheim, Germany; <sup>4</sup>LURIC Study non-profit LLC, Freiburg, Germany; <sup>5</sup>Division of Endocrinology and Diabetes, Department of Internal Medicine, University of Ulm, Germany

**Background** Much of the discussion on the relationship between aldosterone concentration and blood pressure is about the role of primary aldosteronism as an endocrine cause of arterial hypertension. With the present analysis we intended to investigate the magnitude of the effect of relative aldosterone excess in predicting peripheral as well as aortic blood pressure (aBP) levels in a well-characterized cohort of patients undergoing coronary angiography.

**Methods and Results** We formed gender-specific deciles (D) according to plasma aldosterone/renin concentration ratio (ARR; pg/mL/pg/mL) in 3056 Caucasian patients (62.5  $\pm$  11 years; 31.9 % women) scheduled for coronary angiography in a single tertiary centre. Seventy-three percent of the patients were hypertensive and mean peripheral systolic (sBP) and diastolic (dBP) blood pressures of the entire cohort were 141  $\pm$  24 and 81  $\pm$  11 mmHg, respectively. Mean ARR in men was 10.2  $\pm$  15.7 and in women 14.4  $\pm$  19.9 ( $p < 0,0001$ ). Median sBP and aortic sBP increased steadily and significantly from ARR D1 (126.8 and 130.0 mmHg) to D10 (151.0 and 149.6 mmHg;  $p < 0,0001$  for both) after multivariate adjustment for age, sex, BMI, renal function, antihypertensive medications, and various parameters potentially influencing BP. Adjusted median dBP and aortic dBP also increased significantly from 74.3 and 66.5 mmHg (D1) to 86.9 and 76.7 mmHg (D10) ( $p < 0,001$  for both). These effects were independent of cardiac and renal functions and less evident if only absolute levels of plasma aldosterone activity were considered. In a multivariate stepwise regression model, ARR emerged as the second most significant independent predictor (after age) of mean systolic BP and as the most important predictor of mean diastolic BP in this patient cohort.

**Conclusions** The increase across adjusted ARR deciles over the entire patient cohort was paralleled by a gradual absolute rise in mean systolic and diastolic BP on the order of 24.2 mmHg and 12.6 mmHg, respectively. Our results underline (1) the importance of the ARR in modulating BP over a much wider range than is currently appreciated, and (2) that the ARR affects BP well below a cut-off used for screening for primary aldosteronism.

033

### Oxytocin Reduces Circulating Ghrelin Levels During Fasting and in Response to LPS-Induced Endotoxemia in Men

G. Vila<sup>1</sup>, M. Riedl<sup>1</sup>, M. Resl<sup>1</sup>, A. J. van der Lely<sup>2</sup>, L. J. Hofland<sup>2</sup>, M. Clodi<sup>1</sup>, A. Luger<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine III, Medical University of Vienna, Austria; <sup>2</sup>Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

Ghrelin is an important member of the gut-brain axis that promotes appetite and modulates neuroimmunoendocrine responses. Recently, it was shown that ghrelin increases the c-fos immunoreactivity of oxytocin neurons. Here we investigate the impact of intravenously administered oxytocin on circulating ghrelin levels during basal fasting conditions and in response to LPS-induced endotoxemia.

Ten healthy men were recruited in a randomized placebo-controlled cross-over study that included four study days: (1) placebo, (2) LPS (2 ng/kg) at time point 0', (3) oxytocin (1 pmol/kg/min) during 90 minutes (from -10' until 80') and (4) oxytocin plus LPS. Plasma ghrelin, glucose and FFA levels were measured during the first 6 hours following LPS administration. Systemic administration of oxytocin decreased within one hour plasma ghrelin levels ( $611 \pm 54$  pg/ml vs  $697 \pm 52$  pg/ml in placebo days,  $p = 0.013$ ). In parallel, oxytocin reduced the ghrelin surge two hours following LPS administration ( $p = 0.021$ ). The concentrations of plasma glucose and FFA increased following oxytocin administration ( $p = 0.002$  and  $p = 0.005$ , respectively).

In summary, we present that oxytocin inhibits basal and stress-induced systemic levels of ghrelin during fasting. The reduction in circulating ghrelin might be one of the mechanisms mediating the anorectic effects of oxytocin. The cross-talk between oxytocin and ghrelin might be of high importance in the regulation of energy homeostasis and stress responses.

034

### Non-Classical Rapid Effects of Hydrocortisone on Carbohydrate Metabolism in Healthy Men

G. Vila<sup>1</sup>, M. Krebs<sup>1</sup>, S. Baumgartner-Parzer<sup>1</sup>, M. Riedl<sup>1</sup>, M. Clodi<sup>1</sup>, G. Pacini<sup>2</sup>, A. Luger<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine III, Medical University of Vienna, Austria; <sup>2</sup>C. N. R. Institute of Biomedical Engineering, Padua, Italy

Glucocorticoids raise blood glucose by suppressing insulin secretion, inhibiting glucose uptake in peripheral tissues, and promoting gluconeogenesis in the liver. These effects are mediated via genomic mechanisms of slow onset and there is no information on rapid glucocorticoid effects on carbohydrate metabolism in humans.

We investigated the rapid effects of hydrocortisone on metabolic responses in a frequently sampled intravenous glucose tolerance test. 10 healthy men were studied in a randomized placebo-controlled cross-over design. They received intravenously a bolus of placebo/0.6 mg/kg hydrocortisone and 4 minutes afterwards 330 mg/kg glucose. The profiles of changes in plasma glucose, insulin and C-peptide were monitored during the following 180 minutes. Minimal model analysis was performed for the calculation of beta cell function, hepatic insulin extraction and insulin sensitivity. Hydrocortisone attenuated the rise in plasma glucose following glucose administration during the first 2 hours of the study ( $p = 0.017$ ), but led to higher plasma glucose concentrations during the last hour ( $p = 0.004$ ). Hydrocortisone increased first-phase beta cell function ( $p = 0.003$ ), decreased late-phase beta cell function ( $p = 0.03$ ), reduced the total hepatic extraction of insulin ( $p = 0.009$ ) and did not change insulin sensitivity.

In summary, we present evidence that the administration of glucocorticoids a few minutes before an intravenous glucose load induces rapid and non-classical changes in beta cell function and hepatic insulin clearance, but does not modulate insulin sensitivity.

035

### Association of FTO Gene with Hyperandrogenemia and Metabolic Parameters in Women with Polycystic Ovary Syndrome

E. Wehr<sup>1</sup>, N. Schweighofer<sup>1</sup>, M. Graupp<sup>1</sup>, A. Giulian<sup>2</sup>, D. Kopera<sup>2</sup>, T. R. Pieber<sup>1</sup>, B. Obermayer-Pietsch<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Klinische Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin, Univ.-Klinik für Innere Medizin; <sup>2</sup>Univ.-Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe; <sup>3</sup>Univ.-Klinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz, Österreich

**Background** Variants in the fat mass and obesity-associated gene (FTO) are associated with obesity and type-2 diabetes. Women with polycystic ovary syndrome (PCOS) are frequently affected by obesity and impaired glucose tolerance. The aim of this study was to investigate the impact of FTO variants (rs9939609) on metabolic and endocrine parameters in PCOS women.

**Methods** We genotyped single nucleotide polymorphism rs9939609 (T/A) in 179 PCOS women and 126 female controls. We performed metabolic and hormonal measurements, oral glucose tolerance test, hirsutism score, and lipometry.

**Results** The A/T+A/A genotype showed increased prevalence in overweight/obese PCOS patients (OR = 2.5;  $p = 0.006$ ) and in PCOS women with impaired glucose tolerance (OR = 3.6;  $p = 0.017$ ). The A allele was associated with significantly increased free testosterone ( $p = 0.026$ ), FAI ( $p = 0.042$ ), weight ( $p = 0.006$ ), BMI ( $p = 0.008$ ), waist ( $p = 0.035$ ) and hip circumferences ( $p = 0.041$ ), and triglycerides ( $p = 0.032$ ). In logistic regression, the A allele was associated with free testosterone ( $p = 0.032$ ; OR 1.7; 95%-CI 1.05–2.9; B = 0.76). Total fat mass ( $p = 0.007$ ), visceral adipose tissue mass ( $p = 0.013$ ), subcutaneous fat mass ( $p = 0.007$ ), and lean body mass ( $p = 0.007$ ) were significantly increased in PCOS women carrying the A allele. No significant association was seen between FTO variants and the PCOS *per se*.

**Conclusion** In summary, we demonstrated that variants within the FTO gene influence hyperandrogenemia and anthropometric parameters in women with PCOS, indicating an important role of FTO variants not only in obesity and diabetes but also in hyperandrogenism in women with PCOS.

036

### 25-Hydroxyvitamin D Is Associated with Insulin Resistance, Obesity, and Serum Lipids in Polycystic Ovary Syndrome

E. Wehr<sup>1</sup>, N. Schweighofer<sup>1</sup>, S. Pilz<sup>1</sup>, B. Lerchbaumer<sup>1</sup>, D. Kopera<sup>2</sup>, T. R. Pieber<sup>1</sup>, B. Obermayer-Pietsch<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Klinische Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin, Univ.-Klinik für Innere Medizin; <sup>2</sup>Univ.-Klinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz, Österreich

**Introduction** Polycystic ovary syndrome (PCOS) affects about 5–10 % of all women and is characterized by hyperandrogenism, ovulatory disturbances, and polycystic ovaries. PCOS women are at an increased risk for developing diabetes and cardiovascular disorders. Vitamin D deficiency may be a pathogenic factor for metabolic and cardiovascular disorders in PCOS because low 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels were associated with type-2 diabetes and vascular diseases. The aim of the study was to investigate the relationship of 25(OH)D and metabolic and endocrine parameters in PCOS women.

**Methods** 25(OH)D levels were measured by means of ELISA in 160 women affected by PCOS. Metabolic, endocrine, and anthropometric measurements and oral glucose tolerance tests (fasting glucose, 1 h, and 2 h) were performed. Insulin resistance was determined using the HOMA index (homeostasis model assessment).

**Results** 25(OH)D levels were negatively correlated with weight ( $r = -0.265$ ), BMI ( $r = -0.307$ ), Waist-to-hip-Ratio ( $r = -0.232$ ), waist ( $r = -0.396$ ) and hip circumferences ( $r = -0.407$ ), systolic ( $r = -0.231$ ) and diastolic blood pressures ( $r = -0.271$ ), fat mass

( $r = -0.488$ ), fasting glucose ( $r = -0.185$ ), 1h-glucose ( $r = -0.296$ ), 2h-glucose ( $r = -0.256$ ),  $AUC_{\text{glucose}}$  ( $r = -0.311$ ), HOMA index ( $r = -0.274$ ), fasting insulin ( $r = -0.284$ ), triglycerides ( $r = -0.261$ ), and QChol/HDL ( $r = -0.223$ ) and positively correlated with HDL ( $r = 0.294$ ) (all  $p < 0.05$ ). PCOS women with metabolic syndrome presented with significantly lower 25(OH)D levels than women without metabolic syndrome. No significant correlation was found between 25(OH)D levels and endocrine parameters such as hyperandrogenism.

**Conclusion** Our results suggest that low 25(OH)D levels might be related to metabolic abnormalities that are frequently observed in women with PCOS. Prospective studies are warranted to evaluate a possible positive effect of vitamin D supplementation in PCOS women.

037

### Herzfunktion und myokardialer Lipidstoffwechsel in Abhängigkeit von der Insulinresistenz: eine Kernspin-spektroskopische und Kernspin-tomographische Studie

Y. Winhofer<sup>1</sup>, M. Krssak<sup>2</sup>, C. Göbl<sup>1</sup>, C. Anderwald<sup>1</sup>, M. Bischof<sup>1</sup>, A. Luger<sup>1</sup>, M. Krebs<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III; <sup>2</sup>Universitätsklinik für Radiologie und Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Österreich

**Hintergrund** Neben der koronaren Herzkrankheit im Rahmen der diabetischen Makroangiopathie wurde bei Diabetikern eine krankheitsspezifische Kardiomyopathie beschrieben, in deren Pathogenese – wie rezent gezeigt – myozelluläre Lipidakkumulationen eine Rolle spielen könnten. Vergleichbar mit der hepatozellulären Steatose könnten diese im Rahmen einer chronischen Insulinresistenz entstehen und bereits vor Manifestation des Diabetes nachweisbar sein.

**Ziel** dieser Studie war zu untersuchen, ob mittels hochsensitiver MR-Tomographie und MR-Spektroskopie Unterschiede der Herzfunktion und des myokardialen Lipidstoffwechsels zwischen insulinresistenten und insulinempfindlichen Individuen festgestellt werden können.

**Studienpopulation und Methoden** Herzleistungsparameter mittels MR-Tomographie und myozellulärer Lipidgehalt mittels MR-Spektroskopie wurden bei 7 insulinresistenten (IR) und 7 insulinempfindlichen (IS) Nicht-Diabetikerinnen erhoben. Die Insulinempfindlichkeit wurde mittels des Clamp-Like-Index (CLIX) bestimmt.

**Ergebnisse** IR zeigten eine im Vergleich zu IS deutlich verminderte Insulinempfindlichkeit (CLIX: IR  $4,5 \pm 0,4$  vs. IS  $9,7 \pm 0,7$ ;  $p < 0,0001$ ), jedoch waren BMI (IR  $26 \pm 1$  vs. IS  $25 \pm 1$  kg/m<sup>2</sup>) und Alter (beide Gruppen  $50 \pm 2$  Jahre) vergleichbar. Es fanden sich keine Unterschiede hinsichtlich der Auswurfaktion (IR  $70,5 \pm 2,8$  vs. IS  $69,3 \pm 2,5$  %), des enddiastolischen (IR  $98,1 \pm 11,6$  vs. IS  $111,1 \pm 8,7$  ml) und endsystolischen Volumens (IR  $30,2 \pm 5,4$  vs. IS  $35,1 \pm 5,7$  ml),

des Schlagvolumens (IR  $67,9 \pm 6,7$  vs. IS  $76,0 \pm 3,4$  ml), des Herz-Minuten-Volumens (IR  $4,8 \pm 0,5$  vs. IS  $4,9 \pm 0,4$  l/min) oder der myokardialen Masse (IR  $103,6 \pm 7,6$  vs. IS  $96,6 \pm 2,7$  g). Auch die mittels MR-Spektroskopie erhobenen kardiomyozellulären Lipidkonzentrationen zeigten keinen signifikanten ( $p = 0,19$ ) Unterschied zwischen insulinresistenten ( $0,25 \pm 0,06$ ) und insulinempfindlichen ( $0,42 \pm 0,11$ ) Frauen.

**Schlussfolgerung** Unsere Daten geben keinen Hinweis auf eine myokardiale Funktionseinschränkung oder kardiale Steatose bei insulinresistenten Individuen mit normaler Glukosetoleranz. Ob diese wie bei diabetischen Individuen beschriebenen kardialen Veränderungen tatsächlich erst im Verlauf der Erkrankung entstehen, sollen zukünftige Untersuchungen zeigen.

038

### Subklinische Schilddrüsenfunktionsstörungen bei morbid Adipositas und gestörter Glukosetoleranz

Y. Winhofer<sup>1</sup>, C. Anderwald<sup>1</sup>, G. Prager<sup>2</sup>, F. Langer<sup>2</sup>, B. Ludvik<sup>1</sup>, A. Gessl<sup>1</sup>, A. Luger<sup>1</sup>, M. Bischof<sup>1</sup>, M. Krebs<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III; <sup>2</sup>Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien, Österreich

**Einleitung und Fragestellung** Es gibt Hinweise, dass morbid adipöse Patienten gehäuft subklinische Schilddrüsenfunktionsstörungen aufweisen. Über ihren Einfluss auf den mitochondrialen oxidativen Stoffwechsel könnten Schilddrüsenhormone zudem die Insulinempfindlichkeit beeinflussen.

**Ziel** dieser Untersuchung war festzustellen, ob morbid adipöse Patienten häufiger latente Schilddrüsenfunktionsstörungen aufweisen und ob diese im Zusammenhang mit der Insulinempfindlichkeit stehen.

**Methoden** Untersucht wurden 47 morbid adipöse Patienten und 47 schlanke Kontrollen (ADIP: ♀/♂: 35/12, Alter:  $43 \pm 10$ ; CON: ♀/♂: 35/12, Alter:  $43 \pm 9$ ) bei denen das Thyroidea-stimulierende Hormon (TSH), der Body-mass-Index (BMI) und mittels eines oralen Glukosetoleranztests (oGTT), der Clamp-Like-Index (CLIX) als Maß der Insulinempfindlichkeit, bestimmt wurden.

**Ergebnisse** In beiden Gruppen, morbid Adipösen (ADIP; BMI:  $45,5 \pm 6,4$  kg/m<sup>2</sup>) und schlanken Kontrollen (CON; BMI:  $25,1 \pm 4,2$  kg/m<sup>2</sup>), fanden sich keine manifesten Funktionsstörungen der Schilddrüse (TSH-Bereich: min: 0,5; max. 4,8 µU/ml). Auffällig waren signifikant höhere TSH-Konzentrationen bei ADIP und eine positive Korrelation zwischen TSH und BMI in der Gesamtgruppe und bei ADIP ( $R = 0,4$ ;  $p = 0,0037$ ), nicht aber in der Kontrollgruppe. Weiters zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Insulinempfindlichkeit (CLIX: ADIP:  $3,24 \pm 1,3$  vs. CON:  $8,39 \pm 3,0$ ;  $p < 0,0001$ ) und eine signifikant negative Korrelation zwischen TSH und CLIX in der Gesamtgruppe.

**Schlussfolgerungen** Unsere Ergebnisse zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen TSH und BMI bei morbid adipösen Patienten besteht und die Entwicklung der Insulinresistenz und Adipositas durch latente Schilddrüsenfunktionsstörungen mitbeeinflusst werden könnte.

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## [Bestellung e-Journal-Abo](#)

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)